Chirurgie clinică

ALEXANDRU CIOCÂLTEU

PENTRU EXAMENUL DE REZIDENȚIAT

III 260.379

INFO Medica

23

Prof. Dr. ALEXANDRU CIOCÂLTEU

221.260

NEFROLOGIE CLINICĂ

PENTRU EXAMENUL DE REZIDENȚIAT

ALE

014584
B.C.U. - IASI

INFO Medica

2000

NEFROLOGIE CLINICĂ

PENTRU EXAMENUL DE REZIDENȚIAT

Cuprins

capitolul 1
HEMATURIA 1

capitolul 2
INFECȚII URINARE 7

capitolul 3
PIELONEFRITA CRONICĂ 63

capitolul 4
GLOMERULONEFRITELE ACUTE 73

capitolul 5
SINDROMUL NEFROTIC 101

capitolul 6
INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ 111

capitolul 7
INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ 139

Bibliografie 245

Prescurtări:

AA - *arteriola aferentă*
Ac - *anticorpi*
ADH - *hormon antidiuretic*
AE - *arteriola eferentă*
Ag - *antigen*
AG II - *angiotensina II*
AGT - *antiotensină*
AHAI - *anemie hemolitică autoimună*
AINS - *antiinflamatoare nesteroidiene*
ANCA - *anticorpi anticitoplasmatici neutrofili*
AP - *azotemie prerenală*
ATP - *adenozin trifosfat*
ATR - *acidoză tubulară renală*
AVC - *accident vascular cerebral*
AZT - *azatioprină*
BPR - *boală polichistică renală*
C - *complement*
CIC - *complexe imune circulante*
+CK - *creatin-kinază*
ClCr - *clearance creatinină*
CMH - *complexul major de histocompatibilitate*
CMV - *citomegalovirus*
CNS - *sindrom nefrotic congenital*
CPAg - *celule prezentatoare de antigen*
CS - *corticosteroizi*
CSA - *ciclosporina A*
DZ - *diabet zaharat*
EFNa - *excreţia fracţionată a sodiului*
EMG - *electromiogramă*
EPA - *edem pulmonar acut*
FK506 - *tacrolimus*
FSR - *flux sanguin renal*
GM - *greutate moleculară*
GN - *glomerulonefrită*
GNA - *glomerulonefrita acută*
GNC - *glomerulonefrita cronică*
GNDA - *glomerulonefrită difuză acută*
GNDAPS - *glomerulonefrita difuză acută post-streptococică*
GNRP - *glomerulonefrita rapid progresivă*
GSFS - *glomeruloscleroză focală şi segmentară*
Hb - *hemoglobină*
Ht - *hematocrit*
HD - *hemodializă*
HDL - *lipoproteine cu densitate înaltă*
HLA - *Human Leukocyte Antigen*
HPTH - *hiperparatiroidism*
HTA - *hipertensiune arterială*
IF - *imunofluorescenţă*
IEC - *inhibitori ai enzimei de conversie*
IFN - *interferon*
Ig - *imunoglobuline*
IL-2 - *interleukina 2*
IL-4 - *interleukina 4*
IR - *insuficienţa renală*
IRA - *insuficienţa renală acută*
IRC - *insuficienţa renală cronică*
IRCT - *insuficienţă renală cronică terminală*
IS - *imunosupresoare*
ITU - *infecţie de tract urinar*
K - *potasiu*
LCR - *lichid cefalorahidian*
LDL - *lipoproteine cu densitate joasă*
LES - *lupus eritematos sistemic*
Mb - *mioglobină*
MBG - *membrana bazală glomerulară*
ME - *microscopie electronică*
MM - *mielom multiplu*
MO - *microscopie optică*
MP - *Metil-Prednisolon*
Na - *sodiu*
NFA - *nefroni funcţional activi*
NK - *celule Natural Killer*
NTAc - *necroza tubulară acută*
NTIA - *nefropatie tubulointerstiţială acută*
P - *prednison*
PAN - *panarterita nodoasă*
PBR - *puncţie biopsie renală*
PCR - *proteina C reactivă*
PDF - *produşi de degradare ai fibrinei*
PG - *prostaglandine*
PMN - *polimorfonucleare*
PNA - *pielonefrită acută*
PR - *poliartrita reumatoidă*
PTH - *parathormon*
RAA - *reumatism articular acut*
RFG - *rata filtrării glomerulare*
Rj - *rejet*
RVU - *reflux ureterovezical*
SHU - *sindrom hemolitic uremic*
SN - *sindrom nefrotic*
SRAA - *sistemul renină-angiotensină-aldosteron*
SW - *Stansfeld-Webb*
TA - *tensiune arterială*
Tc - *limfocite T citotoxice*
TCD - *tub contort distal*
TCP - *tub contort proximal*
TEP - *trombembolism pulmonar*
Th - *limfocite T helper*
TNF - *tumor necrosis factor*
TR - *transplant renal*
Ts - *limfocite T supresoare*
TUR-P - *rezecţie transuretrală a prostatei*
TxA_2 - *tromboxan A_2*
VSH - *viteza de sedimentare a hematiilor*
VU - *vezica urinară*

capitolul 1

HEMATURIA

1. Definiţie

Hematuria este eliminarea prin micţiune a unei urini ce conţine sânge provenit din aparatul urinar situat deasupra uretrei anterioare; sângerarea din uretra anterioară poartă numele de uretroragie. În mod normal prin filtrul renal trec un număr foarte mic de hematii (sub o hematie/mm^3 la proba Stansfeld Webb sau sub 1000 hematii/ml/min la proba Addis); pentru valori ale hematuriei cuprinse între 1000 hematii/ml/min şi 1.000.000 hematii/ml/ min hematuria se evidenţiază doar **microscopic,** în timp ce peste 1.000.000 hematii/ml/min determină o hematurie **macroscopică.**

Hematuria macroscopică dă urinii culoare roşie sau brună; numeroase alte substanţe pot modifica urina, sugerând aspect hematuric:

1. Concentraţia crescută de urocromi - în urinile cu densitate crescută;
2. Eliminarea crescută de urobilină - în suferinţe hepatocelulare;
3. Creşterea excreţiei de bilirubină directă - în icterele mecanice;
4. Uraţi - culoarea se normalizează prin încălzire;
5. Ingestia de medicamente: aminofenazonă, rifampicină, urovalidin, santonină, furazolidon, nitrofurantoin, hidroxiclorochină;
6. Ingestia unor alimente - sfeclă roşie, coloranţi alimentari;
7. Hemoglobinuria (aspect de "vin de Porto") - în hemoglobinuria paroxistică, transfuzii cu sânge incompatibil, hemoliză de etiologie diversă;
8. Mioglobinuriile - în sindromul de strivire;
9. Eliminarea crescută de porfirine (aspect de "vin de Burgundia") - în porfiria cutanată tardivă.

Prima etapă în evaluarea unui pacient hipercrome (deci unde există suspiciunea de hematurie) este centrifugarea urinei pentru a verifica dacă coloraţia roşie se situează în sedimentul urinar sau în supernatant:

- dacă coloraţia roşie se află numai la nivelul sedimentului şi supernatantul este clar este vorba de hematurie;

- dacă coloraţia supernatantului este roşu-portocaliu sau după centrifugare întregul eşantion de urină este uniform portocaliu, supernatantul trebuie verificat - cu ajutorul bandeletelor urinare - dacă conţine hem, ceea ce pledează pentru hemoglobinurie sau mioglobinurie; în cazul în care supernatantul nu conţine hem, trebuie avute în vedere celelate situaţii arătate mai sus (1-9).

Etiologia hematuriei macroscopice poate fi apreciată după aspectul culorii urinei: o urină de culoare roz-roşie este sugestivă de hematurie extraglomerulară; în hematuriile de origine glomerulară, culoarea este roşie-murdară, coca-cola-like sau cu aspect de "zeamă de carne" datorită timpului prelungit de traversare de către hematii a nefronului şi ph-ului urinar acid ceea ce duce la formarea de methemoglobină care dă acest aspect particular al urinei.

Evidenţierea **hematuriei microscopice** se poate face prin efectuarea sedimentului urinar cantitativ (număr de hematii pe mm^3 la proba Stansfeld-Webb sau număr de hematii/ cm^3/min la proba Addis) dar o primă orientare rapidă se poate face cu ajutorul bandeletelor urinare (dipstick); acestea sunt foarte sensibile, putând depista chiar 1-2 hematii/câmp. Rezultate fals pozitive pot apărea în cazul mioglobinuriei, contaminării urinei cu agenţi oxidanţi (hipoclorit, peroxidaze bacteriene), contaminării cu sânge menstrual, urinilor foarte concentrate. Un rezultat fals negativ apare extrem de rar: absenţa eritrocitelor la examenul cu bandeletele urinare specifice exclude diagnosticul de hematurie.

2. Etiologie

Hematuria poate avea cauză glomerulară sau extraglomerulară.

❑ **Hematuriile glomerulare:**

◆ *glomerulonefrite primitive:*
- glomerulonefrite postinfecţioase;
- glomerulonefrita cu IgA (boala Berger);
- glomerulonefritele membranoproliferative;
- glomerulonefritele rapid progresive;
- glomeruloscleroza segmentară şi focală.

◆ *glomerulonefrite secundare:*
- nefrita lupică;
- purpura Henoch-Schlönlein;
- vasculite;
- crioglobulinemia mixtă esenţială;
- sindrom hemolitic-uremic;
- purpura trombotică trombocitopenică;
- medicamente (nefrite interstiţiale, nefropatia analgezică).

◆ *boli familiale:*
- sindrom Alport;
- boala membranei bazale subţiri;
- boala Fabry.

❑ **Hematuriile extraglomerulare:**

◆ *De cauză renală:*
- tumori renale (carcinom, angiomiolipom, oncocitom);
- boli vasculare (HTA malignă, siclemie, malformaţii arteriovenoase, tromboză sau infarct de venă renală, rejet de transplant renal);

- tulburări metabolice (hipercalciurie, hiperuricozurie);
- boli familiale (boală polichistică renală, rinichi spongios medular);
- infecţii (pielonefrite acute sau cronice, tuberculoză, infecţii cu citomegalovirus, mononucleoză).
- necroză papilară

◆ *De cauză extrarenală:*

- *Căi urinare*
  - ❖ infecţii (cistite, prostatite, schistosomiază urinară, tuberculoză urinară);
  - ❖ neoplasm al vezicii urinare sau de uroepiteliu;
  - ❖ adenom sau adenocarcinom de prostată;
  - ❖ litiază urinară;
  - ❖ diverticuli, corpi străini intravezicali;
  - ❖ uretrite, polipi uretrali.
- *De cauză generală:*
  - ❖ sindroamele hemoragipare (coagulopatii, trombocitopatii);
  - ❖ supradozarea cu anticoagulante (heparină, dicumarinice), în special la pacienţi cu afectare preexistentă renală;
  - ❖ după administrarea altor medicamente: cistita hemoragică indusă de ciclofosfamidă, sindromul lombalgie-hematurie indus de contraceptive;
  - ❖ radioterapie;
  - ❖ traumatisme.

3. Evaluarea sediului hematuriei

Evaluarea completă a unei hematurii conţine 3 etape principale:

(a) anamneza şi examenul clinic;

(b) stabilirea originii glomerulare sau extraglomerulare a hematuriei;

(c) stabilirea caracterului persistent sau intermitent al hematuriei.

(a) **Anamneza** poate orienta asupra unei cauze specifice a hematuriei:

- hematurie după o amigdalită în urmă cu 2-4 săptămâni sugerează o glomerulonefrită acută postinfecţioasă; apariţia în timpul episodului infecţios este sugestivă de o glomerulonefrită cronică acutizată;
- hematurie macroscopică la scurt timp după o infecţie de căi respiratorii superioare poate apare în contextul unei nefropatii cu IgA;
- antecedente familiale de insuficienţă renală la un pacient cu hematurie pot orienta către un sindrom Alport sau o boală polichistică renală;
- hematurie apărută după efort - litiază renală;
- un tratament anticoagulant cronic obligă la controlul probelor de coagulare;
- pacienţii negrii sau cei din ţările mediteraneene pot avea necroză papilară în cadrul unei drepanocitoze drept cauză a hematuriei;
- administrarea unor medicamente ce pot produce nefropatii interstiţiale acute sau cronice;
- existenţa unui traumatism în regiunea lombară, a unui accident recent;
- hematurie ciclică în timpul sau la scurt timp după menstruaţie sugerează o endometrioză a arborelui urinar; se va exclude posibilitatea contaminării eşantionului de urină cu sânge menstrual.

Contextul clinic poate, de asemenea, sugera cauza hematuriei:

- hematurie + durere colicativă - litiază reno-urinară;
- hematurie spontană + scădere ponderală + alterarea stării generale - tumoră renală sau vezicală;
- hematurie + piurie + polachiurie + disurie - cistită;
- hematurie + piurie + polachiurie + Giordano pozitiv - pielocistită;
- hematurie + retenţie de urină - adenom de prostată;
- hematurie + albuminurie + edem + HTA - glomerulonefrită acută;
- hematurie + rinichi mari, boselaţi - boală polichistică renală;
- hematurie + purpură sau echimoze - coagulopatii, trombopatii, leucemii;
- hematurie + durere colicativă + febră la un diabetic - necroză papilară;
- hematurie capricioasă, trenantă + piurie + pierdere ponderală - cancer vezical;
- hematurie trenantă + polachidisurie + pierdere ponderală - cancer de prostată;
- hematurie diurnă, calmată prin repaus - litiază vezicală.

(b) **Stabilirea originii** glomerulare sau extraglomerulare a hematuriei:

- eritrocitele provenind din căile urinare sunt integre, uniforme, identice cu cele de pe frotiul sanguin periferic (hematurie normo- sau izomorfă). Hematuria glomerulară se caracterizează prin eritrocite deformate, fragmentate, cu excrescenţe, segmentări ale membranei, pierderi ale conţinutului de hemoglobină; aceste modificări se datorează traumatismului mecanic al eritrocitelor în trecerea lor prin filtrul glomerular dar şi traumatismului osmotic în trecerea prin diferitele segmente ale nefronului; prezenţa acantocitelor (eritrocitelor în inel) are valoare predictivă a originii glomerulare a hematuriei mai mare decât prezenţa eritrocitelor dismorfe;
- evidenţierea microscopică concomitentă a cilindrilor eritrocitari şi a hematiilor deformate pledează pentru etiologia glomerulară a hematuriei;
- prezenţa de cheaguri indică hematuria joasă, din căile urinare; cheagurile nu apar în hematuria glomerulară datorită prezenţei urokinazei şi activatorului tisular al plasminogenului în glomerului şi în tubii renali;
- sediul hematuriei macroscopice poate fi precizat prin proba celor 3 pahare care constă în fracţionarea voluntară a aceleiaşi micţiuni şi recoltarea ei în 3 pahare:

- pahar 1- hematurie iniţială - sediul subvezical (uretră, prostată);
- pahar 3 - hematurie terminală - cauză vezicală;
- pahar 1+2+3 - hematurie totală - cauză înaltă (rinichi, căi urinare superioare).

O semnificaţie identică are sedimentul urinar cantitativ minutat fracţionat (proba Addis), util pentru elucidarea sediului unei hematurii microscopice.

- asocierea hematuriei cu albuminurie peste 100mg/l este foarte sugestivă de o glomerulopatie;
- majoritatea cazurilor de glomerulopatii se caracterizează prin asocierea hematuriei cu proteinurie şi cilindri hematici; există însă şi cazuri în care hematuria de origine tot glomerulară este izolată, neînsoţită de celelalte manifestări urinare:
  - nefropatia cu IgA;
  - sindromul Alport;
  - boala membranelor subţiri (numită şi "hematuria familială benignă").

4. Protocol de investigare a hematuriei

Descoperirea întâmplătoare a unei hematurii necesită spitalizare şi investigaţii imediate. Până la proba contrarie, orice hematurie este considerată patologică. Sunt necesare examene repetate de urină pentru a constata caracterul tranzitoriu sau permanent al hematuriei.

❑ În cazul unei hematurii tranzitorii, atitudinea este diferită în funcţie de vârsta pacientului:

● La adulţi un episod tranzitoriu de hematurie poate apărea frecvent în contextul unei stări febrile, după un exerciţiu fizic, după traumatisme sau infecţii. Într-un studiu efectuat pe persoane între 18-33 ani, s-a evidenţiat un episod de hematurie la 39% din cazuri şi 2 episoade sau mai multe în 16% din cazuri; la femeile după menopauză, hematuria izolată a fost evidenţiată în 13% din cazuri; în majoritatea cazurilor nici o cauză nu a fost pusă în evidenţă.

● La vârstnici, un episod de hematurie - chiar tranzitoriu - trebuie atent investigat, după excluderea originii glomerulare a hematuriei, deoarece comportă risc crescut de neoplasm renourinar. Episoade repetate de hematurie microscopică izolată pot fi singurele simptome ale unui cancer incipient; examenul citologic şi urografia intravenoasă evidenţiază în puţine cazuri un cancer incipient; mai fiabile sunt ecografia - pentru neoplasmul renal şi cistoscopia - pentru cancerul vezical sau al prostatei.

❑ În cazul unei hematurii persistente sau repetate trebuie stabilită originea glomerulară sau extraglomerulară a hematuriei.

● Diagnosticarea unei hematurii de origine glomerulară necesită investigaţii biochimice şi imunologice pentru stabilirea diagnosticului; dacă acestea nu sunt edificatoare, puncţia biopsie renală este indicată.

● Hematuria cu eritrocite izomorfe şi neînsoţită de alte semne urinare (leucociturie, cilindri eritrocitari, proteinurie) impune investigaţii imagistice. Ecografia este prima indicată fiind neinvazivă şi neavând contraindicaţii; calculii, tumorile, polichistoza renală pot fi diagnosticate prin această metodă. Urografia intravenoasă este următorul pas dacă ecografia este negativă sau, uneori, pentru confirmarea modificărilor ecografice. Dacă şi urografia este în limite normale, se indică efectuarea cistoscopiei care poate evidenţia o afecţiune vezicală sau uretrală responsabilă de hematurie. O cistoscopie normală poate fi urmată - dacă clinica o impune - de o arteriografie care poate evidenţia o malformaţie arteriovenoasă, varice sau anevrisme ureterale, sindrom lombalgie-hematurie.

● Asocierea hematuriei cu piurie necesită efectuarea uroculturii; dacă aceasta este constant sterilă sunt necesare culturi pentru B. Koch. În cazul unor uroculturi pozitive, este vorba de o infecţie urinară care asociază hematurie (ex. adenovirusuri, coexistenţa litiazei, a unui neoplasm etc). Localizarea înaltă (hematurie + piurie + cilindri leucocitari + proteinurie) sau joasă a infecţiei (doar hematurie+piurie), precum şi identificarea unor condiţii favorizante dictează atitudinea de investigare şi tratament.

5. Hematuria „idiopatică“

Termenul de hematurie idiopatică se referă la cazurile în care anamneza, examenul clinic, examenul urinei şi datele de imagistică nu pot pune în evidenţă o cauză a unei hematurii izolate persistente. Nu există însă hematurie fără cauză; cel mai probabil în asemenea cazuri este vorba de:

- boală glomerulară minoră;
- hipercalciurie sau hiperuricozurie cu microlitiază;
- malformaţii sau fistule arteriovenoase congenitale sau dobândite;
- sindrom lombalgie-hematurie.

capitolul 2

INFECŢIILE TRACTULUI URINAR (ITU)

A. GENERALITĂŢI

1. Definiţie: ITU reprezintă colonizarea cu germeni microbieni a tractului urinar la orice nivel de la meatul uretral până la cortexul renal, urmată de eliminare de germeni prin urină. Această colonizare poate fi:

- pasageră (bacteriemie de pasaj, în general asimptomatică);
- permanentă (infecţie urinară evidenţiabilă prin uroculturi repetate; frecvent simptomatică).

2. Bacteriuria semnificativă

După Edward Kass o bacteriurie > 10^5 colonii/mm^3 este o bacteriurie semnificativă, marker al infecţiei urinare. Johnson descrie **criterii de evaluare** mai complexe şi cu aplicabilitate clinică pentru **aprecierea bacteriuriei semnificative:**

- bacteriurie peste 10^2 colonii de germeni coliformi/ml sau peste 10^5 colonii de germeni necoliformi/ml la femeile simptomatice;
- bacteriurie peste 10^3 colonii/ml la bărbaţi simptomatici;
- bacteriurie peste 10^5 colonii/ml la bolnavi asimptomatici (cel puţin 2 uroculturi succesive);
- prezenţa coloniilor în orice cantitate la bolnavii cu prelevarea urinii prin puncţie suprapubiană;
- bacteriurie mai mare de 10^2 colonii/ml la bolnavii cateterizaţi.

3. Clasificare evolutivă

Infecţia urinară poate fi:

- simplă (instalată pe un aparat urinar indemn);
- complicată (instalată pe un aparat urinar patologic).

4. Clasificare etiologică

Infecţia urinară poate fi:

- specifică (tuberculoasă, luetică etc.);
- nespecifică (cu germeni Gram negativi sau pozitivi, Chlamydia trachomatis, Candida, germeni difteroizi etc.).

5. Clasificare topografică

Infecţiile urinare nespecifice se pot clasifica în:

a. Infecţia căii urinare (de la papila renală la meatul uretral):

- papilita (infecţia papilei renale);
- pielita (infecţia bazinetului);
- ureterita (infecţia ureterului);
- pielocistita/cistopielita (infecţia căilor urinare şi a vezicii urinare);
- cistita (infecţia vezicii urinare);
- uretrita (infecţia uretrei).

b. Infecţia parenchimelor aparţinând aparatului urogenital (rinichi, prostată şi testicul):
- pionefrita (supuraţia intraparenchimatoasă renală);
- prostatita (infecţia prostatei);
- periuretrita (supuraţia periuretrală);
- orhita (infecţia testiculului);
- orhiepididimita (infecţia testiculului şi a epididimului).

c. Infecţii mixte (care cuprind concomitent parenchime şi căi urinare):
- pielonefrita (infecţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal);
- pionefroza (supuraţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal).

d. Infecţia periorgan a aparatului urinar:
- perinefrita (supuraţia perirenală);
- pericistita (supuraţia perivezicală).

B. PATOGENIA ITU

1. Căi de propagare a infecţiei

Există două căi prin care microorganismele pot ajunge în tractul urinar: **calea ascendentă** şi **calea hematogenă.**

• **Calea ascendentă (canaliculară, retrogradă)** este regula; germenii de la nivelul uretrei sau, mai ales, de la nivelul introitusului vaginal ajung în vezică, unde se pot cupla (cu ajutorul unor fimbrii speciale) cu celulele uroteliale sau cu anumite porţiuni ale stratului de glicozaminoglicani (locusuri antigenice specifice complementare). Germenii secretă endotoxine care produc edem la nivelul orificiului ureteral şi al sistemului pielocaliceal al ureterului, transformându-l într-un tub rigid, inert. Se produce astfel stază şi reflux cu posibila apariţie a pielonefritei.

Rezervorul de germeni este tractul gastrointestinal. De aceea, peste 95% din ITU sunt produse de enterobacteriacee şi E. faecalis. Dintre enterobacteriacee, cea mai importantă este E. Coli, care este responsabilă de 90% din ITU la pacienţii nespitalizaţi şi 50% la spitalizaţi.

• **Calea hematogenă** (rară) presupune un episod de bacteriemie.

În circa 5% din cazuri, mecanismul de producere al ITU este cel **hematogen** (bacteriemie cu diferite puncte de plecare şi invazie ulterioară a tractului urinar şi rinichiului); este cazul germenilor foarte virulenţi: stafilococ auriu, piocianic, specii din Salmonella, Schistosoma haematobium. ITU hematogene sunt mai rar produse de Brucella, Nocardia, Actinomyces.

Cele 2 sindroame: enterorenal (Heitz-Boyer) şi enterobiliorenal sunt frecvente mai ales la femei, datorită constelaţiei endocrine. Intestinul gros, sub acţiunea estrogenilor, are o peristaltică lentă (apare constipaţia cronică) care determină leziuni la nivelul mucoasei colice. Germenii trec astfel în circulaţie şi, ajungând la rinichi, pot determina apariţia pielonefritei. Această cale este descrisă ca mecanism patogenic în pielonefrita primitivă (având punct de plecare un focar infecţios la distanţă).

E. Coli poate produce infecţia rinichiului pe cale hematogenă doar în condiţii experimentale de injectare cu doze letale de germeni (şi atunci numai în 15% din cazuri). Experimental injectarea i.v. de 5 x 10^8 E. Coli duce la evidenţierea în rinichi a numai 10^3-10^4 germeni, fără să apară inflamaţie, distrucţie tisulară sau bacteriurie şi în circa 10 zile rinichii devin sterili. Incapacitatea tulpinilor de E. Coli de a produce infecţie renală pe cale hematogenă nu ţine numai de absenţa uropatogenităţii lor intrinseci pe această cale, ci şi de proporţia mică, din doza totală injectată, ajunsă în rinichi.

Diverse **alterări ale structurii şi funcţiei rinichiului** cresc susceptibilitatea la infecţie pe cale hematogenă chiar la germeni la care rinichiul intact este rezistent (exemplu: E. Coli):

- obstrucţia la fluxul urinar;
- obstrucţia intrarenală prin cicatrici renale sau prin precipitarea intratubulară de medicamente (sulfonamide);
- factori vasculari: constricţia venei renale, constricţie arterială, hipoTA, HTA;
- depleţia de K;
- abuz de analgetice;
- boala polichistică renală;
- administrarea de estrogeni;
- DZ indus experimental.

Modul prin care obstrucţia creşte susceptibilitatea rinichiului la infecţii este neclar; datele experimentale sugerează drept cauză principală **alterări în microcirculaţia renală în timpul fazei obstructive.**

- **Calea limfatică** este ipotetică.
- **Căi patologice de neoformaţie** - fistule urodigestive.

2. Colonizarea uretrei şi introitusului

Rezervorul de germeni care ajung în tractul urinar este tractul digestiv, iar la femei, învecinarea anusului cu uretra potenţează colonizarea cu floră fecală. Riscul bacteriuriei secundar colonizării vestibulului vaginal şi uretrei distale depinde de interacţiunea dintre 2 factori:

- dacă speciile bacteriene conţin adezine pentru ataşarea de suprafaţa epiteliului;
- dacă celulele mucoasei au afinitate crescută pentru aceste adezine.

Celulele mucoasei periuretrale şi vaginale la femeile cu ITU recurente au capacitate mai mare de a adera la unele tulpini de E. Coli decât la femeile sănătoase. Femeile care nu secretă antigene de grup sanguin în fluidele organismului (nonsecretoare) sunt în mod particular susceptibile la ITU recurente şi celulele uroepiteliului lor se leagă de un număr mai mare de tulpini de E. Coli decât la femeile secretoare.

Datorită anatomiei caracteristice (separarea meatului uretral de anus, lungimea uretrei masculine, activitatea bactericidă a lichidului prostatic) bărbaţii sunt în mod normal protejaţi împotriva ITU. Absenţa circumciziei, raporturile homosexuale şi cele heterosexuale (cu partenere infectate cu uropatogeni) se însoţesc de risc crescut de ITU.

3. Intrarea germenilor patogeni în VU

Modul în care bacteriile ascensionează din uretră în vezica urinară este încă neclar. S-au propus mai multe ipoteze. Cea mai acceptată este aceea că bacteriile ascensionează în VU în timpul micţiunii datorită fluxului urinar turbulent, dar infectarea VU se produce în funcţie de natura germenilor şi interacţiunea cu celulele uroepiteliului.

Mecanismul cel mai clar demonstrat prin care bacteriile din uretră ajung în VU sunt manevrele instrumentale: cistoscopie, chirurgie urologică, cateter Foley.

Alt mecanism propus: manipularea chiar minimă a uretrei, cum ar fi în timpul actului sexual. Una din metodele de prevenire a ITU recurente la femei este administrarea unui antibiotic imediat după un raport sexual. Trebuie precizat că în timpul actului sexual ajung în vezică germeni saprofiţi din vagin şi vestibulul vaginal, dar infecţia VU apare doar în prezenţa altor factori favorizanţi:

- factori urodinamici (frecvenţa şi orarul micţiunilor, volumul urinar rezidual rămas în VU);
- modificări hormonale;
- variaţii în toxicitatea şi proprietăţile antibacteriene ale urinei;
- obiceiuri personale de igienă;
- virulenţa florei bacteriene;
- menstruaţia, prin alterarea florei rezidente.

4. Multiplicarea bacteriilor în VU şi mecanismele de apărare ale VU

Oricare ar fi modul de intrare al germenilor în VU, aceasta are capacitatea de a se "curăţa" (steriliza) în 2-3 zile. Aceasta depinde de interacţiunea a trei factori:

a. Eradicarea bacteriilor prin micţiune.

b. Prezenţa de substanţe bacteriostatice în urină:

- acizi organici nedisociaţi care sunt activi în special în prezenţa unui pH scăzut;
- concentraţii crescute de uree şi NH_4^+;
- lizozim;
- IgG şi IgA;
- osmolaritatea urinară crescută distruge circa 90% din tulpinile de E. Coli şi prelungeşte intervalul dintre multiplicarea germenilor, deşi osmolaritatea urinară crescută inhibă fagocitoza germenilor.

c. Mecanismele intrinseci de apărare ale VU - "factorul mucos" cuprinde: fagocitoza de către neutrofile şi celulele mucoasei epiteliale, excreţia locală de acizi organici bacteriostatici, IgG, IgA, peroxidaze, lizozim.

Apariţia unei infecţii a VU depinde de echilibrul dintre proliferarea bacteriană de o parte şi eficacitatea mecanismelor de apărare de cealaltă parte.

Curăţarea VU de germeni prin mecanismele sus-menţionate **NU** apare în următoarele situaţii:

- urină reziduală (creşte numărul de germeni rămaşi în VU şi scade raportul dintre suprafaţa mucoasei şi volumul de urină expus la ea, deci scade eficacitatea mecanismelor de apărare ale vezicii);
- corpi străini şi calculi intravezicali;
- presiune intravezicală crescută;
- inflamaţie preexistentă a mucoasei vezicale.

5. Factori determinanţi ai răspunsului la agresiunea infecţioasă

a. Gazda

(1) sexul feminin

Femeile sunt predispuse la infecţii urinare datorită unor condiţii favorizante anatomice, endocrine, imunologice. S-a constatat că viaţa sexuală favorizează creşterea numărului infecţiilor urinare. Se descrie o colonizare cu germeni patogeni prin bariera

de germeni saprofiţi (lactobacili, stafilococi, corynebacterium şi streptococi). Particularităţile locale vaginale sunt responsabile de exacerbarea florei vaginale, care devine patogenă:

- pH-ul secreţiei vaginale;
- aderenţa microorganismelor la celulele epiteliului vaginal;
- scăderea producerii de anticorpi specifici cervico-vaginali.

Sarcina (uterul gravid determină stază prin comprimarea ureterelor şi/sau a vezicii urinare), dar şi menstra şi menopauza sunt perioade fiziologice din viaţa femeii care pot favoriza apariţia şi dezvoltarea infecţiei urinare nespecifice.

(2) deficienţe imune (datorită apărării deficitare antibacteriene).

Aparatul urinar este încadrat în sistemul imun prin producţia de anticorpi anti Antigen O, Antigen K, Fimbrie 1, Fimbrie P (anticorpii sunt imunoglobuline IgA şi IgG).

(3) carenţe proteice şi vitaminice

(4) diabet: glucoza din urină constituie un excelent mediu de cultură, favorizând dezvoltarea uretritei şi vaginitei diabetice, iar pe cale retrogradă a nefropatiei diabetice cu necroză papilară.

(5) afecţiuni biliodigestive cronice (constipaţie cronică, diskinezii biliare) cu realizarea a 2 sindroame:

- Heitz-Boyer (sindromul entero-renal) care apare în constipaţie cronică, cu trecerea de bariera digestivă a germenilor din colon şi bacteriemie de pasaj, bacteriurie care, pe un teren urinar favorabil, poate declanşa episodul de pielonefrită;
- sindrom entero-bilio-renal.

(6) afecţiuni genitale asociate (vulvovaginite, anexite, uretroanexite).

(7) afecţiuni prostatice (acute şi cronice) care alterează potenţa antimicrobiană a lichidului prostatic.

(8) afecţiuni neurologice (vezica neurologică).

b. Factori care ţin de aparatul urinar:

(1) factori care ţin de rinichi (de constituţia lui anatomică): vascularizaţia renală abundentă (posibilitate rapidă de însămânţare); absenţa sistemului reticulohistiocitar renal la nivelul medularei (deficienţă în apărarea antimicrobiană); hipertonicitatea medularei: inhibă migrarea leucocitelor; inhibă fagocitoza; inhibă activarea complementului (fracţiunea C4); acţiune anticomplementemică a amoniului; flux sanguin încetinit în medulară.

Medulara reprezintă zona cea mai sensibila a rinichiului, locul iniţial şi persistent al dezvoltării germenilor.

(2) factori care ţin de arborele urinar:

- uretra scurtă la femeie (3-4 cm), care se deschide la nivelul introitusului vaginal, unde există o bogată floră patologică ce poate progresa în vezica urinară;
- la bărbat micţiunea cu jet turbulent, întreruptă, face ca o parte din flora uretrală să progreseze în vezica urinară;
- posibilitatea refluxului vezico-uretero-renal, care poate fi de 5 tipuri:

- pielo-canalicular - presiunea mare de la nivelul bazinetului face ca urina să pătrundă în tubii distali şi colectori;
- pielo-interstiţial - peretele subţire al tubilor colectori se poate rupe datorită creşterii presiunii, iar urina pătrunde în interstiţiu;
- pielo-limfatic - limfa preia o parte din urina interstiţială, fără a avea posibilitatea de a prelua toată urina, o parte pătrunzând prin peretele subţire şi fragil al venulelor;

- pielo-venos - urina care nu este preluată de limfă pătrunde prin peretele subţire şi fragil al venulelor;

- pielo-subcapsular - presiunea mare interstiţială determină pătrunderea urinei pe lângă piramidele renale până la nivel subcapsular.

• prezenţa celor 5 sisteme fiziologice (anatomice şi funcţionale) ce pot ecluza fluxul urinar de la papila renală la meatul uretral:

- I-a ecluză - aria cribrosa la nivelul papilei renale conţine musculatură fină ce se opune refluxului;
- a II-a ecluză - ureterul cu jocul presiunilor şi peristaltica sa;
- a III-a ecluză - meatul ureteral cu cele 4 mecanisme antireflux:
  - oblicitatea traiectului ureteral prin peretele detrusorului;
  - sistemul de fibre "în cravată" ce pleacă din detrusor, înconjoară ureterul juxtavezical şi reintră în vezică (teaca Waldeyer);
  - traiectul strict submucos al ureterului, intravezical (2-2,5 mm) - creşterea presiunii intravezicale comprimând ureterul;
  - orificiul ureteral în fantă, cu un sistem de fibre ce pleacă din col, merg pe bara interureterală, înconjoară orificiul ureteral şi se întorc în col. În actul micţional colul se deschide şi orificiul uretral se colabează prin contracţia acestor fibre;
- a IV-a ecluză - colul vezical cu sistemul său sfincterian;
- a V-a ecluză - uretra prin:
  - aparatul sfincterian;
  - uretra mai lungă la bărbat.

• corpii străini (de exemplu litiaza urinară sau tumorile aparatului urinar);

• posibilitatea existenţei unui obstacol subvezical (se realizează micţiunea incompletă).

Staza favorizează apariţia infecţiei, iar aceasta, la rândul ei, apariţia litiazei secundare;

• modificări de statică genitală (cistorectocel, prolaps genital).

c. Factori ce ţin de germene (în special germeni Gram negativi):

- virulenţa bacteriană;
- rezistenţa la fagocitoză prin prezenţa factorului K (K1) pe capsula bacteriană;
- producerea de hemolizine (creşte rezistenţa la fagocitoză);
- rezistenţa la activitatea bactericidă a serului (rezistenţa plasmidică);
- cantitatea de germeni (clasificarea infecţiilor urinare Kass şi Johnson);
- localizarea germenului: medulara are apărare slabă, fiind mult mai receptivă la infecţii;
- existenţa fimbriilor (pililor), între 100 şi 400, de tip I, II şi III, care se ataşează pe receptorii uroteliali. Fimbria P (E. Coli şi Proteus) mediază legătura cu porţiunea digalactozică a glicozolipidelor uroteliale. Punerea în evidenţă a acestora modifică atitudinea terapeutică, deoarece aceşti germeni sunt rezistenţi la antibioticele cele mai puternice datorită creării unui bloc funcţional între fimbrii şi celula urotelială (receptori specifici celulari epiteliali).

d. Factorii de virulenţă bacteriană care influenţează infecţia

• **E. Coli** reprezintă agentul etiologic al majorităţii ITU, putând produce o mare varietate de manifestări clinice, de la bacteriurie asimptomatică la cistită şi pielonefrită acută (PNA) severă.

Tulpinile de E.Coli care infectează tractul urinar nu reprezintă componentele prevalente ale florei fecale; ele sunt clone specifice care posedă virulenţă caracteristică ce le

facilitează persistenţa în interstiţiu, în vagin şi apoi ascensionarea şi invazia tractului urinar. În prezenţa corpilor străini, a RVU sau a obstrucţiei, invazia tractului urinar poate apărea în absenţa acestor caracteristici de virulenţă, ceea ce subliniază atât rolul microorganismului infectant, cât şi al gazdei în determinarea ITU.

Uropatogenitatea tulpinilor de E. Coli este dată de prezenţa antigenului polizaharidic K, care inhibă atât fagocitoza, cât şi activitatea bactericidă complement-mediată; aceasta creşte rezistenţa E. Coli la răspunsul inflamator şi forţează persistenţa bacteriei în rinichi. Cantitatea de Ag K este importantă: tulpinile bogate în Ag K sunt mult mai capabile să infecteze atât VU, cât şi rinichiul comparativ cu cele sărace în Ag K. Tulpinile de E. Coli izolate din bacteriuriile asimptomatice sunt identice cu cele din flora fecală, sunt sărace în Ag K şi bogate în Ag O.

În virulenţă sunt importante şi caracteristicile de suprafaţă ale tulpinilor de E.Coli. Mutaţia de la aspectul "neted" la cel "rugos" semnifică pierderea componentelor hidrocarbonate ale Ag O, ceea ce determină scăderea aderenţei la celulele uroepiteliului, creşterea capacităţii de a activa complementul pe cale alternă şi susceptibilitatea la serul uman.

Aderenţa la uroepiteliu se datorează interacţiunii dintre adezinele specifice de la suprafaţa tulpinilor uropatogene (lecitine care se găsesc la vârful unor pili sau fimbre de la suprafaţa bacteriei) cu receptorii specifici de pe uroepiteliu (componentele hidrocarbonate ale glicolipidelor sau glicoproteinelor din suprafaţa uroepiteliului). Există două tipuri de pili, identici la microscopia electronică şi clasificaţi în funcţie de blocarea sau nu de către manoză:

- **tipul I** = pili care mediază aderenţa manozo-senzitivă şi se găsesc pe bacteriile Gram negative, inclusiv E. Coli. Mediază legarea reziduurilor de manoză de pe proteina Tamm-Horsfall din urină de porţiunea hidrocarbonată a IgA secretorii şi de celulele fagocitare. Aderă cu aviditate mai mică de uroepiteliu decât alte adezine. De aceea, prezenţa lor nu se asociază în mod special cu PNA. Pe de altă parte, legarea crescută de celulele fagocitare poate creşte distrucţia tisulară şi duce la cicatrici ca urmare a eliberării de radicali liberi de oxigen şi alte enzime litice din ţesuturi care rezultă din răspunsul inflamator crescut.
- **tipul II** = pili implicaţi în toate treptele de producere a PNA. Sunt adezine rezistente la manoză şi reprezintă factorul cel mai important de virulenţă. Au denumiri diferite ce reflectă asocierea lor cu pielonefrita (PN) şi cu un anume receptor: pilii P, fimbre P, pilii Pap (pielonefrită-asociat), Gal-Gal pili. Astfel, aceste tulpini uropatogene sunt capabile să adere de suprafaţa mucoasă a gazdei "şuntând" legarea de polimorfonuclearele gazdei, ceea ce le asigură un "avantaj" în supravieţuirea acestor tulpini.

Prin studii genetice s-au creat vaccinuri experimentale cu pili P izolaţi din tulpinile uropatogenice de E. Coli; folosirea lor este încă de perspectivă.

Faptul că pilii P nu se leagă de leucocitele PMN umane are importanţă dacă bacteriuria apare în evoluţia unei PN. Astfel, toate tulpinile de E. Coli izolate în sângele indivizilor normali cu PN exprimă pili P; tulpinile izolate în sânge fără pili P au fost găsite numai la pacienţii cu defecte imune, în special cu defecte ale funcţiilor leucocitelor.

Diferenţe în ceea ce priveşte cantitatea de receptori glicolipidici există şi pe uroepiteliul genital şi celulele renale, ceea ce ar afecta afinitatea lor pentru aderarea bacteriilor şi ar explica astfel diferenţele individuale în susceptibilitatea la infecţii.

Alte adezine (mai puţin cunoscute) caracteristice tulpinilor uropatogenice de E. Coli:

- fimbrii S - se leagă de resturile de acid sialic de pe celulele epiteliale şi fagocite;
- adezine care se leagă de Ag de grup sanguin M;
- adezine afimbriale.

Determinantul major al uropatogenităţii unei tulpini de E. Coli este suma diferitelor interacţiuni ale adezinelor cu uroepiteliul; dintre acestea, pilii P sunt cei mai importanţi.

În afară de adezinele de suprafaţă, au fost descrise o serie de alte caracteristici ce se corelează cu virulenţa:

- producţia de hemolizine;
- prezenţa unei proteine (aerobactina) care leagă Fe;
- rezistenţa la efectul bactericid al serului uman;
- producţia de colicin V;
- capacitatea de a fermenta salicina;
- capacitatea de a induce răspuns inflamator (prin endotoxine).

Datorită caracteristicilor de virulenţă, tulpinile uropatogenice de E. Coli sunt capabile să invadeze tractul urinar normal, să pătrundă în sânge şi să declanşeze o serie de răspunsuri inflamatorii. Aceste răspunsuri includ: febră, răspuns acut citokinic care implică IL-1, IL-6 şi factorul de necroză tumorală, creşterea proteinei C reactive.

Infecţiile asociate cu răspuns inflamator acut NU se asociază cu cicatrici cronice sau progresive. Studii efectuate pe copii de ambele sexe au demonstrat că acele tulpini de E.Coli care nu induc răspuns inflamator acut şi care nu prezintă fenotip uropatogenic sunt cele responsabile de posibilele cicatrici renale asociate RVU. Persoanele nonsecretoare prezintă risc crescut de a dezvolta cicatrici.

- **Alte specii bacteriene**

■ **Proteus mirabilis** se caracterizează prin următorii factori de virulenţă:

- flageli şi fimbrii manozo-rezistente cu rol în aderarea la uroepiteliu; sunt similare pililor P ai E.Coli;

- după aderarea de uroepiteliu, eliberează 3 enzime de virulenţă: urează, hemolizină, protează;

Prezenţa ureazei diminuă necesarul de germeni necesari pentru a produce infecţie, se asociază cu o formă virulentă de PNA şi cu formarea de calculi. Atât ureaza, cât şi hemolizina sunt citotoxice pentru celulele tubilor contorţi proximali;

- o IgA-protează care distruge IgA normal prezentă în urină, jucând rol în ascensionarea germenilor.

■ **Klebsiella** - tulpinile izolate de la pacienţii cu PN prezintă rezistenţă la acţiunea bactericidă a serului, sunt aerobactin pozitive şi posedă fimbrii tip I.

■ **E. faecalis** - are capacitate crescută de a adera la uroepiteliu. Dacă ajung în sânge (de la rinichi) au mare capacitate de a adera la endoteliu, producând endocardită.

e. Factori iatrogeni (infecţii nosocomiale) - după manevre endourologice: cistoscopia, pielografia, cateterismul ureteral sau uretral cu intenţie terapeutică sau diagnostică, care pot duce la apariţia pielonefritei.

f. Factori de protecţie locali ai aparatului urinar:

- presiunea pozitivă din arborele urinar (10 cmH_2O din sistemul pielocaliceal şi 60-70 cmH_2O din uretra normală);
- spălarea mecanică a arborelui urinar produsă de urină;
- diluţia urinii (scade numărul de germeni);
- stratul protector de glucozaminoglicani (GAG);

- gravitaţia;
- funcţionalitatea sistemelor ecluzale fiziologice şi anatomice.

Vezica urinară are şi ea mecanisme specifice de apărare prin evacuarea completă a urinii şi prin mucoasa protectoare care poate distruge germenii;

C. BACTERIOLOGIA INFECŢIILOR DE TRACT URINAR

1. Tractul urinar, cu excepţia uretrei, este în mod normal steril. Germenii care colonizează uretra distală şi tegumentele la ambele sexe sunt Stafilococcus epidermidis, difteroizi, Mycoplasma, lactobacili, Gardnerella vaginalis, anaerobi; produc rar ITU. La nivelul organelor genitale externe, la ambele sexe se poate întâlni Mycobacterium smegmatis.

Între pubertate şi menopauză, vaginul are un pH acid; înainte de pubertate şi după menopauză, pH-ul secreţiei vaginale este între neutru şi alcalin. Aceste modificări de pH determină modificări ale florei vaginale; la un pH alcalin/neutru predomină coliformi, bacteroizi, micrococi, streptococi; în mediu acid predomină lactobacili, dar există şi difteroizi, streptococi alfa hemolitici, coci anaerobi.

La spitalizaţi, apariţia unei ITU noncolibacilare sau a unei ITU cu germeni rezistenţi la antibiotice este determinată de trei factori: modificarea florei tractului intestinal, cateterizarea urinară, prezenţa unor anomalii structurale/funcţionale.

În aceste situaţii germenii mai frecvent implicaţi sunt Serratia marcensces sau Pseudomonas aeruginosa. S. saprophyticus produce frecvent ITU simptomatice la femei tinere, active sexual. ITU cu Proteus sunt mai frecvente la băieţi între 1-12 ani, în timp ce la bărbaţii vârstnici cu prostatism apar frecvent ITU cu E. faecalis. ITU cronice cu Proteus, datorită eliberării de urează, determina alcalinizarea urinei şi litiază de struvită. ITU cu germeni anaerobi apar numai în anumite condiţii favorizante; în mod normal, uretra distală a ambelor sexe este populată de germeni anaerobi în special Gram pozitivi, dar o ITU cu anaerobi apare predominant in condiţii de obstrucţie (tumori maligne).

ITU polimicrobiene apar în câteva situaţii clinice:

- cateterizare urinară de lungă durată;
- corpi străini (calculi, tumori);
- vezică neurologică;
- fistule între tractul urinar şi tubul digestiv sau tractul genital.

2. Germenii cu afinitate pentru aparatul urinar se pot clasifica:

- **germeni Gram negativi:** Escherichia Coli (cel mai frecvent germene implicat în infecţiile urinare 50-85%), Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus (mirabilis, vulgaris, morgagnii, retgeri), Shigella, Pseudomonas aeruginosa (piocianic);
- **germeni Gram pozitivi:** Enterococ (fecalis, haemophilus), Stafilococ (epidermidis, aureus şi saprophyticus - novobiocilin rezistent, care apare frecvent la femei tinere);
- **germeni saprofiţi:** difteroizii (genuri de streptococ şi stafilococ care, ajunşi în vezică, devin patogeni);
- Chlamydia trachomatis (**germene cu dezvoltare intracelulară**), Mycoplasma, Ureoplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis;
- **fungi:** Candida albicans, Criptococcus neoformans, Aspergilus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Blastomyces;
- **bacterii anaerobe:** Clostridium perfringens, Fusobacterium, Bacteroides;
- **virusuri** (citomegalovirus, adenovirus).

a. Stafilococi

- germene Gram(+), imobil, nu formează spori, este facultativ anaerob.

- Staf. epidermidis: face parte din flora normală cutanată; poate deveni germene oportunist, producând ITU în special la copii sau bărbaţi vârstnici care au suferit manevre instrumentale.

- Staf. saprophyticus: cauză frecventă de infecţii urinare la femei, în special între 16-30 ani; foarte rar la bărbaţi. Sursa infecţiei este rar cunoscută; posibil din plăgi cutanate ale persoanelor care lucrează cu animale.

- rezistent la novobiocin, sensibil la penicilină, ampicilină, meticilină, eritromicină.

b. Enterobacteriacee

E. Coli (colibacilul)

- cel mai frecvent germene întâlnit în ITU; reprezintă peste 90% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv;

- bacil Gram(-), deloc/puţin mobil; creşte uşor pe culturi, la 30-42° (optim 37 °C);

- colibacilii izolaţi din ITU simptomatice (în contrast cu ITU asimptomatice) posedă 2 sau mai mulţi factori de virulenţă: Ag K, lipopolizaharidul (Ag O complet) adezină rezistent/sensibil la manoză, rezistenţa la efectul bactericid al serului, producţia de hemolizine.

Klebsiella pneumoniae (bacilul Friedlander)

- reprezintă aproximativ 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv; secretă o beta lactamază ce hidrolizează toate tipurile de peniciline (penicilina G, ampicilină, carbenicilină etc.) şi constituie frecvent flora de substituţie orofaringiană la pacienţii sub penicilinoterapie;

- bacil Gram(-), imobil;

- implicat în infecţiile intraspitaliceşti de tract urinar.

Proteus

- bacil Gram(-), cu aspect proteiform, foarte mobil.

- reprezintă circa 5% din flora aerobă saprofită a tubului digestiv şi face parte din flora de substituţie la pacienţii spitalizaţi. P. rettgeri, multirezistent, este prin excelenţă germene de suprainfecţie nosocomială (sonde urinare);

- ITU cu Proteus se asociază aproape întotdeauna cu litiază coraliformă. Alcalinizarea urinii (datorită ureazei foarte active) favorizează formarea de calculi.

Enterobacter

- asemănător morfologic şi biochimic cu Klebsiella, cu excepţia faptului că este foarte mobil. Posedă o beta-lactamază care inactivează majoritatea cefalosporinelor din generaţiile 1 şi 2. Face parte din flora normală a tractului gastrointestinal; poate deveni patogen producând ITU la spitalizaţi.

Serratia

- implicată în infecţii severe în mediu spitalicesc, în special în serviciile de urologie şi ATI sau la noi născuţi, persoane debilitate, pacienţi ce primesc imunosupresoare.

Citrobacter

- face parte din flora intestinală saprofită. Poate deveni patogenă producând ITU sau suprainfecţii la spitalizaţi; frecvent la bătrâni, pacienţi debilitaţi.

Pseudomonas

- Gram (-); P. aeruginosa (bacilul piocianic) se găseşte în scaun la circa 5% din indivizii sănătoşi şi la aproximativ 50% din spitalizaţi. Frecvent infecţia succede manevrelor

endourologice, în special la imunodeprimaţi, drogaţi, ventilaţi mecanic, arşi, pacienţi care primesc antibiotice perioade prelungite şi în doze mari (este multirezistent la antibiotice). Sensibil la tobramicină, carbenicilină, gentamicină, ticarcilină, dar poate deveni rezistent şi la acestea.

c. Chlamydia trachomatis

- microorganism implicat în mai mult de jumătate din uretritele negonococice la bărbaţi, epididimite acute la tineri, infecţii ale tractului urogenital la femei; transmitere pe cale sexuală;
- se multiplică intracelular similar virusurilor;
- este anaerob, sensibil la tetraciclină.

d. Ureaplasma urealyticum

- implicat în 5-10% din uretritele negonococice; transmiterea bolii se face pe cale sexuală.

e. Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch - BK)

- bacil subţire, imobil, aerob, nu formează spori, necapsulat; evidenţiat prin metoda Ziehl - Neelsen;
- este foarte uşor distrus de căldură; rezistent la agenţi chimici şi uscăciune; poate persista viu multe luni în camere, pe paturi;
- rinichiul este cel mai important sediu al TBC extrapulmonare; invazia rinichiului de către BK se face pe cale hematogenă; ulterior se produce răspândirea infecţiei distal la uretere şi VU, iar la bărbaţi, la prostată, vezicule seminale, epididim.

f. Fungi

- agentul etiologic cel mai frecvent este Candida.
- ITU fungice apar la:
  - pacienţii cateterizaţi urinar;
  - cei care au primit antibiotice cu spectru larg;
  - la diabetici;
  - la cei ce au primit corticoizi;
  - la copiii cu malformaţii anatomice congenitale ale tractului urinar;
  - la transplantaţii renal.

Mai frecvent, tractul urinar este sediul metastatic al unei candidoze sistemice, predominant cu C. albicans sau C. tropicalis.

Infectarea pe cale hematogenă a rinichiului poate apărea şi în coccidiomicoze şi blastomicoze, cryptococoză (foarte frecventă la imunodeprimaţi). Cryptococcus neoformans poate produce necroză papilară + pielonefrită + piurie, asemănătoare TBC renourinar. De aceea, în prezenţa unor situaţii clinico-epidemiologice sugestive, pacienţii cu piurie sterilă trebuie să atragă atenţa asupra unei infecţii fie fungice, fie TBC, fie chlamidiale.

g. Virusuri

Două grupuri de virusuri pot mima ITU fungice sau bacteriene:

- adenovirusurile tip 21 şi 11 produc aproximativ un sfert din cistitele hemoragice la copiii de vârstă şcolară;
- ITU cu polyomavirusul BK apar la imunodeprimaţi, transplantaţii renal.

D. FRECVENŢA ŞI EPIDEMIOLOGIA ITU

1% din nou-născuţi au bacteriurie, raportul băieţi/fete = 2 - 4/1 datorită anomaliilor congenitale urogenitale mai frecvente la băieţi. La prematuri, bacteriuria este de 4 ori

mai frecventă decât la nou-născuţii (NN) la termen şi 1/2 din ei au RVU (reflux vezico-ureteral).

După prima copilărie şi până la aproximativ 55 ani, când începe să apară hipertrofia de prostată, ITU apar mai frecvent la sexul feminin.

La fete de vârstă şcolară - apare ITU în procent de 1,2 %, din care 1/3 sunt simptomatice; la 80% pot apărea unul sau mai multe episoade de recurenţă a ITU; 20% au RVU. La acestea, chiar dacă urina se sterilizează ulterior, bacteriuria reapare în momentul începerii vieţii sexuale sau în timpul graviditătii. Dintre gravidele cu bacteriurie, 63,8% aveau bacteriurie şi înaintea sarcinii.

Bacteriuria asimptomatică este frecventă la femei, având o prevalenţă de 2-4% pentru femeile tinere şi 10% pentru vârstnice. Prevalenţa bacteriuriei asimptomatice în rândul populaţiei de sex feminin înregistrează o creştere de aproximativ 1% pe fiecare decadă de viaţă, fenomen obsevat indiferent de grup etnic şi localizare geografică. Prin contrast, bacteriuria asimptomatică este rară la băbaţii sub 60 de ani; după această vârstă, prevalenţa începe să crească şi în rândul bărbaţilor, atingând valorile întâlnite la femeile vârstnice.

Aproximativ 40-50% din femei au cel puţin un episod de ITU în viaţa lor.

Bacteriuria apare rar la bărbaţii < 50 ani în absenţa manevrelor instrumentale urologice. Homosexualitatea prezintă risc crescut de ITU.

La vârstnici, datorită afecţiunilor prostatice, frecvenţa ITU creşte foarte mult la sexul masculin. La 70 ani, bacteriuria este de 3,5% la bărbaţii asimptomatici şi de aproximativ 15% la spitalizaţi. Peste 70 de ani, bacteriuria creşte la ambele sexe, putând ajunge la 25-50%, cu o mică diferenţă în favoarea femeilor.

Persoane cu risc crescut de ITU:

- gravide - ITU se diagnostichează la 4-10%; din ele 1/3-1/4 fac PNA; 25-33% au ITU postpartum pe o perioadă care se poate întinde până la 10-14 ani postpartum; 30% evoluează spre PNC;
- nou născuţii care au stat în ATI au risc crescut datorită contaminării cu tulpini de E.Coli cu fimbrii P;
- femeile active sexual (actul sexual creşte riscul ITU). Folosirea de dispozitive intrauterine (sterilet), prin modificarea florei vaginale, se însoţeşte de risc crescut de ITU simptomatice;
- persoanele cu orice fel de anomalii anatomice sau neurologice ale tractului urinar care duc la obstrucţie urinară incompletă sau micţiune incompletă; frecvent agenţii etiologici sunt tulpini nonuropatogenice bacteriene. Factorii de risc ai ITU sunt: distensia VU, RVU, micţiunea prin "prea plin", volum rezidual urinar mare, litiază de tract urinar, obstrucţie extrinsecă a VU, prezenţa de sonde uretrale;
- transplantaţii renal au risc de 35-79% de a dezvolta ITU dacă nu se administrează profilaxie antimicrobiană. Aceasta se datorează complicaţiilor mecanice postoperatorii, ITU prezente preoperator şi neeradicate, prezenţei de catetere urinare postoperator, traumatismelor fizice şi imunologice pe care rinichiul le suferă, terapiei imunosupresive. ITU care apar în primele 3 luni posttransplant se asociază frecvent cu invazia grefei, bacteriemie şi ratăcrescută de recădere când sunt tratate convenţional cu antibiotice. ITU care apar tardiv sunt de obicei benigne şi se vindecă prin tratament convenţional cu antibiotice timp de 10-14 zile; rar se asociază cu bacteriemie şi au prognostic bun. Excepţie fac cazurile asociate cu calculi, uropatie obstructivă sau VU prost funcţională.

E. IMPACTUL CLINIC AL ITU

1. ITU, IRC şi HTA

• ITU necomplicate, în absenţa unor leziuni de tract urinar sau a altor boli renale, nu duc la deteriorarea funcţiei renale.

Majoritatea leziunilor renale cauzate de ITU se dezvoltă în copilărie, de obicei asociate unor anomalii anatomice sau funcţionale, în special RVU. Studii efectuate pe copii între 5 şi 15 ani au demonstrat că dacă cicatricile renale nu apar până la vârsta de 5 ani, atunci rinichii, în faţa unei bacteriurii continue şi a RVU, rămân indemni şi creşterea renală nu este afectată. La copiii cu episoade pielonefritice înainte de 5 ani apar nu numai cicatrici renale, dar şi scăderea RFG şi incapacitatea creşterii renale compensatorii. La aceşti copii profilaxia pe termen lung cu doze mici de antibiotice are rezultate încurajatoare.

• PNC este cauza cea mai frecventă de HTA secundară la copii (30% din HTA pediatrică!) şi este o cauză frecventă de HTA secundară la adulţi.

2. ITU şi sarcina

Dintre gravidele cu bacteriurie asimptomatică, 1/2 devin simptomatice şi 25-30% fac PNA. PNA se poate asocia cu sindrom de detresă acută respiratorie a adultului şi CID. A fost descrisă asocierea bacteriuriei de sarcină cu anemie, HTA, scăderea RFG şi scăderea capacităţii de concentrare urinară.

ITU ale gravidei se însoţesc de risc crescut de hipotrofie fetală şi de moarte neonatală, în special la gravidele cu HTA şi la cele la care nu s-a reuşit eradicarea infecţiei. Mecanismul prin care bacteriuria are efect asupra evoluţiei sarcinii este neclar, deşi s-a sugerat un efect advers al endotoxinelor bacteriene asupra circulaţiei placentare. În sarcină este necesar un screening de rutină al bacteriuriei. La gravidele cu bacteriurie s-a evidenţiat un risc crescut de HTA (de 3 ori mai frecventă) şi de preeclampsie (de 7 ori mai frecventă).

3. ITU şi durata de viaţă

Impactul ITU asupra duratei de viaţă este diferit în funcţie de germene, vârstă etc.

Sepsis-ul cu germeni Gram (-) cu punct de plecare în tractul urinar poate avea consecinţe letale.

Bacteriuria la vârstnici se asociază cu risc crescut de mortalitate; bacteriuria asimptomatică este mai curând un marker al unui organism tarat şi a unor posibile deficite imune.

F. DIAGNOSTICUL ITU

1. Situaţii clinice în care este necesar un examen citobacteriologic al urinei

a. Simptome ce evocă infecţia urinară: polachiurie, disurie, tenesme, febră (arată de obicei afectare înaltă sau prostatică), dureri lombare, modificarea aspectului urinei.

b. Infecţia urinară este asimptomatică la 30% dintre bolnavi. Există anumiţi indivizi care, asimptomatici fiind, au risc crescut de ITU şi necesită examen de urină: copiii (la NN datorită malformaţiilor urinare; preşcolari şi şcolari datorită refluxului vezicoureteral); femei de vârstă sexuală; gravide; bărbaţi vârstnici; persoane imobilizate; diabetici; persoane care au suferit investigaţii instrumentale (cistoscopie), cei operaţi pe căile urinare, purtătorii unei sonde urinare.

2. Condiţii de recoltare corectă a urinei

- recoltare din mijlocul jetului urinar, din urina de dimineaţă, la o persoană care nu a urinat de câteva ore, după toaleta riguroasă a organelor genitale externe. Se recoltează circa 50-100 ml de urină (după eliminarea primilor 10-20 ml de urină);

- puncţie suprapubiană - metodă sigură de obţinere a urinei vezicale, utilizată în caz de infecţii cu germeni neobişnuiţi, uretrite. Incidente minime (sub 1% hematurie ce dispare în 24 ore). Tehnică: la o persoană care nu a urinat de cel puţin 4 ore - după palparea globului vezical, dezinfecţie cu alcool iodat, apoi puncţia vezicii la 1,5-2 cm deasupra simfizei pubiene (cu un ac de puncţie lombară);

- prelevare la NN: aplicarea unui sac de plastic aderent la piele (după dezinfecţie) şi scoatere după micţiune; la fel la vârstnici cu incontinenţă urinară;

- recoltare la un purtător de sondă: după dezinfecţie locală se puncţionează sonda în porţiunea sa iniţială (NU din punga de drenaj unde bacteriile se multiplică!).

După recoltare, analiza urinei se face imediat sau după câteva ore dacă e ţinută la +4°C (urina este un bun mediu de cultură şi menţinerea la temperatura camerei câteva ore duce la multiplicarea germenilor).

3. Interpretarea rezultatelor în funcţie de prezenţa: bacteriuriei, leucocituriei, hematuriei, cilindruriei, cristaluriei.

a. Bacteriurie

Bacteriurie semnificativă = 100.000 bacterii/ml. La un singur examen de urină probabilitatea de IU este de 80%, la 2 examene succesive de 95%, la 3 uroculturi pozitive cu acelaşi germene - 100%.

Frecvenţa germenilor resposabili de ITU:

	Prima IU sau IU trenante (%)	IU recidivante	Bolnavi operaţi sau sondaţi
E. Coli	84	75	20
P. mirabilis	7	7	20
Enterococi	5	5	-
Klebsiella	2	8	35
Stafilococcus epidermidis	1	-	-
Serratia	-	-	8
Enterobacter	-	-	10
Pseudomonas aeruginosa	-	-	4
Alte bacterii	1	5	3

Condiţii de ITU, dar cu bacteriurie între 1.000 - 10.000 germeni/ml:

- recoltarea urinii s-a făcut la < 4 ore de la ultima micţiune;
- prezenţa unei sonde urinare cu scurgere continuă a urinei, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor în vezica urinară;
- diureză abundentă (lichidiană/medicamentoasă);
- administrarea prealabilă a unui antibiotic sau antiseptic, ceea ce poate reduce bacteriuria la zero în câteva ore;
- pH urinar foarte scăzut, ceea ce împiedică multiplicarea germenilor;
- germeni care cresc dificil (Pseudomonas).

b. Leucociturie

Afluxul de leucocite excretate în urină reprezintă răspunsul inflamator al mucoasei căilor urinare la o agresiune microbiană. 10-20% din IU pot evolua fără leucociturie. Există şi situaţii inverse: leucociturie patologică fără bacteriurie semnificativă: uretrite, TBC urogenitală, tumori ale căilor excretorii, calculi în migrare, în timpul tratamentelor cu analgezice/cloraminofen, la deshidrataţi.

4. Afecţiuni cu simptomatologie de IU în absenţa unei bacteriurii semnificative

a. Sindrom uretral - apare de obicei la femei tinere fără antecedente de IU; prezintă polakiurie şi usturimi la micţiune ca într-un sindrom cistitic. Bacteriuria este sub

1.000/ml şi leucocituria sub 1.000/ml/min. Examenul clinic trebuie să excludă vaginite/herpes genital. În majoritatea cazurilor, sindromul uretral pare a fi produs de Chlamydia trachomatis (care se pune în evidenţă prin culturi şi imuofluorescenţă) sau Ureoplasma urealyticum.

b. Infecţii urinare decapitate

O singură priză de antibiotic poate steriliza urina temporar; recoltarea urinei trebuie să se facă înaintea terapiei antibiotice.

c. TBC urinară

Leucociturie sterilă, pH constant acid al urinei etc.

d. Obstrucţii pielice sau/şi ureterale

Pot uneori împiedica apariţia bacteriuriei! Ne gândim la infecţii urinare înalte, severe dacă apar febră, dureri lombare; UIV arată rinichi mut; se impune tratament chirurgical.

e. Abcese renale

Pot complica o pielonefrită sau septicemie (în special cu stafilococ); nu se însoţesc de bacteriurie. Clinic: febră, dureri lombare; sumarul de urină poate fi sărac.

f. Bilharzioza urinară - parazitoză în ţările cu endemie de Schistosoma haematobium.

g. Cistite virale - apar în cursul unei viroze, cu eliminare de virusuri prin urină; cistita hemoragică virală la copil are evoluţie benignă.

h. La femeile tinere - 2 sindroame frecvente:

- cistalgia = dureri pelvine, uneori violente; poate fi produsă de o IU sau se datorează unui factor hormonal şi/sau unei componente psihosomatice;
- sindrom premenstrual.

i. Alte afecţiuni cu simptomatologie de infecţie fără bacteriurie: litiază, tumori uterine, DZ.

5. Diagnostic pozitiv

a. Anamneză. Examen obiectiv

Un prim episod de ITU la o femeie nu impune investigaţii suplimentare; simptomatologia se remite spontan sau după terapie cu doză unică de antibiotic. O primă infecţie urinară la un bărbat survine în 3 situaţii, care impun internarea pentru investigaţii în vederea precizării factorului favorizant:

- la bărbaţi sub 20 ani	- de regulă o malformaţie;
- între 20-50 ani	- prostatită cronică, eventual litiază;
- peste 50 ani	- hipertrofie benignă sau malignă de prostată, stricturi uretrale sau ureterale, neoplasm de vezică urinară.

• Semnele sau simptomele ce sugerează sepsis-ul: febră, frisoane - impun spitalizarea de urgenţă şi administrarea unei antibioterapii parenterale; investigaţiile preced instituirea terapiei (uroculturi!) şi vor fi continuate (UIV etc.) după ameliorarea tabloului clinic. Este necesară anamneza cu privire la istoricul ITU, boli renale, boli asociate: DZ, scleroză multiplă, alte boli neurologice, antecedente de litiază renală, manevre instrumentale pe tractul genitourinar în antecedente; examen neurologic pentru a exclude vezica neurologică.

• La bolnavii cu antecedente de ITU se insistă asupra următoarelor: activitate sexuală, răspuns la tratament al ITU, relaţia temporală a recurenţelor cu momentul întreruperii tratamentului. Femeile cu sindrom acut uretral produs de C. trachomatis pot răspunde doar temporar la terapie antichlamidială datorită lipsei de tratare a partenerului sexual (infecţie "ping-pong"); este necesară tratarea simultană a ambilor parteneri. La femeile care au recurenţe sub formă de recăderi - majoritatea apar la 4-7 zile de la oprirea unui tratament de 14 zile; reinfecţiile apar la intervale mai mari de la oprirea tratamentului.

• Bărbaţii cu prostatită cronică prezintă frecvente recăderi ale ITU; în anamneză se va insista asupra modificărilor fluxului urinar, disuriei, nicturiei.

b. Examenul de urină

(1) Bacteriuria (B)

Există 4 teste de evidenţiere a B:

Testul de reducere a nitratului Griess - se bazează pe reacţia de reducere de către bacterii a nitratului din urină în nitrit apoi, cu ajutorul unor dipstick-uri, se măsoară nitriţii. Are acurateţe pentru depistarea enterobacteriaceelor, dar nu şi a germenilor Gram (+). Rezultate fals negative pot apărea în deficienţa de nitraţi în dietă sau în caz de poliurie. Este un test de screening.

În asociaţie cu testul Griess poate fi folosit **testul pentru esterază leucocitară:** este pozitiv în prezenţa a $>10^5$ enterobacteriacee/ml şi a piuriei. Testul negativ are o valoare predictivă de 97%. Reacţii fals negative pot apărea în: prezenţa de gentamicină sau cefalexină în urină, proteinurie.

Reducerea clorurii de trifenil tetrazolium în trifenilformazan (care are culoare roşie) de către bacterii. Reacţii fals pozitive: ingestia de cantităţi crescute de vitamina C, pH urinar < 6,5. Reacţii fals negative: în infecţiile cu stafilococ, unii enterococi, piocianic.

Alte teste:

- glucozo-oxidaza (bacteriile consumă cantităţile mici de glucoză prezentă în urina nediabeticilor);
- test pentru catalaza urinară (pe care o posedă majoritatea uropatogenilor, dar şi celulele inflamatorii de orice cauză).

Metode semiautomate:

- ecranul Bac-T: specimenul de urină este trecut printr-o hârtie filtru care se colorează specific; decelează $>10^4$ bacterii/ml, având o sensibilitate de 88%;
- bioluminescenţa măsoară ATP bacterian ca index al numărului de bacterii prin folosirea reacţiei luciferin-luciferază. Sensibilitate de 97% în detectarea a $> 10^4$ bacterii/ml;
- numărarea bacteriilor prin impedanţă electrică; multe reacţii sunt fals pozitive.

(2) Teste ce identifică localizarea infecţiei

Deşi clinic pot fi dificil de diferenţiat, ITU inferioare şi superioare trebuie diferenţiate întrucât modul de abordare (plan de investigaţii, tratament) este diferit.

Cistita este o infecţie a mucoasei superficiale a VU şi la acest nivel se obţin uşor concentraţii mari de antibiotic, în timp ce infecţia rinichiului şi infecţia prostatei sunt infecţii parenchimatoase profunde, în ţesuturi în care mecanismele de apărare ale gazdei sunt mai puţin eficiente şi la care accesul antibioticului este mai greu de obţinut; acestea din urmă necesită tratament antibiotic prelungit şi în doze mai mari.

30-50% din pacienţii care se prezintă numai cu simptome urinare joase au şi afectare renală "mută", ceea ce impune precizarea exactă a sediului infecţiei. Singura metodă directă este **cateterizarea ureterală bilaterală** care, deşi este o metodă prea invazivă pentru folosirea curentă, reprezintă metoda standard cu care se compară celelalte metode.

Metoda Fairley constă în introducerea unui cateter Foley în VU, spălarea VU cu o soluţie de antibiotice (de obicei neomicină sau neomicină + polimixină), apoi din nou spălare, apoi recoltare de probe de urină; pacienţii care au ITU joasă au urini sterile după

spălarea VU cu antibiotice; în infecţia renală urinile sunt contaminate cu bacterii după spălarea VU. Dezavantajul acestei metode constă în incapacitatea de a diferenţia infecţia renală unilaterală de cea bilaterală. Avantajul constă în faptul că este uşor de efectuat, este ieftină, nu necesită folosirea cistoscopului şi de aceea în ultimii ani a înlocuit cateterizarea ureterală bilaterală ca metodă de comparare.

În prezent, există **3 metode neinvazive de stabilire a sediului ITU:**

- Testarea funcţiei medularei prin măsurarea capacităţii de concentrare urinară maximă;
- Măsurarea enzimelor urinare ca index al leziunii şi inflamaţiei tisulare;
- Măsurarea răspunsului imun la infecţie.

Infecţia rinichiului se însoţeşte de alterarea capacităţii de concentrare maximă şi răspuns imunologic rapid şi intens, în timp ce infecţia VU are aceste teste normale.

❑ **Capacitatea de concentrare urinară maximă**

Inflamaţiile renale tubulointerstiţiale acute sau cronice se însoţesc de alterarea capacităţii de concentrare urinară maximă. În pielonefrită (PN), aceasta se datorează producţiei de PG în cadrul procesului inflamator; administrarea de inhibitoare ale sintezei de PG poate inhiba acest efect. Eradicarea infecţiei în PNA se însoţeşte de normalizarea acestui defect.

❑ **Măsurarea enzimelor urinare**

- LDH este crescut la pacienţii cu PN; proteinuria mare poate da reacţii fals pozitive;
- beta-glicuronidaza urinară este mai crescută la cei cu PN decât la cei cu ITU joase.

La copiii cu PNA, proteina C reactivă este crescută, iar la cei cu ITU joase este normală. Acest test nu este valabil şi la adulţi. Marele dezavantaj este faptul că proteina C reactivă poate fi crescută în diferite procese inflamatorii, de aceea pot apărea reacţii fals pozitive.

❑ **Răspunsul imunologic la infecţie**

Infecţia renală se însoţeşte de sinteză de Ac specifici împotriva Ag bacteriene. Prezenţa în urină de bacterii învelite de Ac (evidenţiabile prin tehnică de imunofluorescenţă) apare în afectările renale; în ITU joase, bacteriile nu sunt învelite de Ac.

- pot apărea reacţii fals pozitive când urina este contaminată cu floră de origine vaginală sau rectală, în proteinuriile de rang nefrotic sau când există infecţia uroepiteliului extrarenal (cistite hemoragice, prostatite);
- reacţii fals negative pot apărea când testul se face la peste 10-15 zile de la debutul infecţiei.

c. Diagnostic radiologic şi urologic

Investigaţiile Rx şi urologice au drept obiectiv detectarea anomaliilor care ar putea fi tratate chirurgical sau medical:

- UIV sau ecografia pot identifica rapid obstrucţia la pacienţi cu PNA, ceea ce impune tratament chirurgical de urgenţă;
- copiii aflaţi la primul sau al doilea episod de ITU, în special cei < 5 ani, necesită UIV şi cistouretrografie postmicţională pentru detectarea obstrucţiei, RVU şi a cicatricilor renale.

Pentru identificarea cicatricilor renale se poate face UIV cu acid dimercaptosuccinic (dar aceasta nu identifică malformaţiile sistemului pielocaliceal şi ale ureterelor). Obiectivul este de a identifica atât copiii care ar putea beneficia de corecţie chirurgicală, cât şi pe cei cu grade mai mici de cicatrici renale şi RVU care ar necesita profilaxie îndelungată cu antibiotice. Deoarece infecţia activă poate produce ea însăşi RVU, acest

spălarea VU cu antibiotice; în infecţia renală urinile sunt contaminate cu bacterii după spălarea VU. Dezavantajul acestei metode constă în incapacitatea de a diferenţia infecţia renală unilaterală de cea bilaterală. Avantajul constă în faptul că este uşor de efectuat, este ieftină, nu necesită folosirea cistoscopului şi de aceea în ultimii ani a înlocuit cateterizarea ureterală bilaterală ca metodă de comparare.

În prezent, există **3 metode neinvazive de stabilire a sediului ITU:**

- Testarea funcţiei medulareî prin măsurarea capacităţii de concentrare urinară maximă;
- Măsurarea enzimelor urinare ca index al leziunii şi inflamaţiei tisulare;
- Măsurarea răspunsului imun la infecţie.

Infecţia rinichiului se însoţeşte de alterarea capacităţii de concentrare maximă şi răspuns imunologic rapid şi intens, în timp ce infecţia VU are aceste teste normale.

❑ **Capacitatea de concentrare urinară maximă**

Inflamaţiile renale tubulointerstiţiale acute sau cronice se însoţesc de alterarea capacităţii de concentrare urinară maximă. În pielonefrită (PN), aceasta se datorează producţiei de PG în cadrul procesului inflamator; administrarea de inhibitoare ale sintezei de PG poate inhiba acest efect. Eradicarea infecţiei în PNA se însoţeşte de normalizarea acestui defect.

❑ **Măsurarea enzimelor urinare**

- LDH este crescut la pacienţii cu PN; proteinuria mare poate da reacţii fals pozitive;
- beta-glicuronidaza urinară este mai crescută la cei cu PN decât la cei cu ITU joase.

La copiii cu PNA, proteina C reactivă este crescută, iar la cei cu ITU joase este normală. Acest test nu este valabil şi la adulţi. Marele dezavantaj este faptul că proteina C reactivă poate fi crescută în diferite procese inflamatorii, de aceea pot apărea reacţii fals pozitive.

❑ **Răspunsul imunologic la infecţie**

Infecţia renală se însoţeşte de sinteză de Ac specifici împotriva Ag bacteriene. Prezenţa în urină de bacterii învelite de Ac (evidenţiabile prin tehnică de imunofluorescenţă) apare în afectările renale; în ITU joase, bacteriile nu sunt învelite de Ac.

- pot apărea reacţii fals pozitive când urina este contaminată cu floră de origine vaginală sau rectală, în proteinuriile de rang nefrotic sau când există infecţia uroepiteliului extrarenal (cistite hemoragice, prostatite);
- reacţii fals negative pot apărea când testul se face la peste 10-15 zile de la debutul infecţiei.

c. Diagnostic radiologic şi urologic

Investigaţiile Rx şi urologice au drept obiectiv detectarea anomaliilor care ar putea fi tratate chirurgical sau medical:

- UIV sau ecografia pot identifica rapid obstrucţia la pacienţi cu PNA, ceea ce impune tratament chirurgical de urgenţă;
- copiii aflaţi la primul sau al doilea episod de ITU, în special cei < 5 ani, necesită UIV şi cistouretrografie postmicţională pentru detectarea obstrucţiei, RVU şi a cicatricilor renale.

Pentru identificarea cicatricilor renale se poate face UIV cu acid dimercaptosuccinic (dar aceasta nu identifică malformaţiile sistemului pielocaliceal şi ale ureterelor). Obiectivul este de a identifica atât copiii care ar putea beneficia de corecţie chirurgicală, cât şi pe cei cu grade mai mici de cicatrici renale şi RVU care ar necesita profilaxie îndelungată cu antibiotice. Deoarece infecţia activă poate produce ea însăşi RVU, acest

examen trebuie efectuat după 4-8 săptămâni de la eradicarea infecţiei. Această tehnică nu este de rutină, este scumpă, invazivă, are risc de iradiere a copiilor şi dă numeroase reacţii fals negative.

- majoritatea bărbaţilor cu ITU au malformaţii anatomice de tract urinar (de obicei adenom de prostată). Investigaţiile trebuie începute cu examen de prostată, apoi UIV sau ecografie cu vizualizare postmicţională.

- în general, la femei nu este necesară o investigaţie Rx sau urologică, chiar la cele cu infecţii recurente. Există doar puţine excepţii:

- lipsa de răspuns la tratament sau recăderi imediat după oprirea terapiei;
- hematurie continuă;
- simptome de inflamaţie continuă, cum ar fi transpiraţiile nocturne, frisonetele;
- semne clinice de obstrucţie: exemplu - dureri lombare.

INFECŢII URINARE NESPECIFICE

A. URETRITA

1. Clasificare

- uretrite gonococice;
- uretrite negonococice (trichomoniazice, virale, fungice etc.).

2. Uretrita gonococică

a. Etiologie

Neisserria gonorrhoeae - diplococ Gram (-) localizat in interiorul neutrofilelor. Diplococii intracelulari produc infiltrarea ţesuturilor cu neutrofile, limfocite, plasmocite.

Sunt frecvente infecţiile concomitente cu Chlamydia sau alte microorganisme.

b. Clinic:

Perioada de incubaţie este de 3-10 zile (12 ore - 3 luni). Simptome: scurgeri uretrale şi disurie, uneori doar prurit uretral.

Fără tratament, uretrita persistă 3-7 săptămâni, iar 95% din bărbaţi devin asimptomatici după 3 luni.

Complicaţii: prostatită, epididimită.

c. Paraclinic

Secreţia uretrală, recoltată la 1-4 ore de la ultima micţiune se colorează Gram, apoi se examinează la microscopul optic. Prezenţa a 4 sau mai multe leucocite pe câmp este semn de inflamaţie uretrală. Un frotiu colorat Gram este considerat pozitiv dacă se observă diplococi Gram-negativi în interiorul neutrofilelor. Examenul este echivoc dacă diplococii sunt extracelulari sau dacă sunt intracelulari, dar atipici.

Culturile pot determina sensibilitatea la antibiotice, mai ales în populaţiile cu procent mare de tulpini rezistente.

Alte metode de diagnostic: detectarea enzimelor, antigenelor, ADN-ului şi lipo-zaharidelor gonococice.

d. Diagnosticul diferenţial se face cu uretrita negonococică, care are scurgeri mai puţine şi clare, iar frotiul colorat Gram din scurgerile uretrale evidenţiază doar leucocite.

e. Complicaţiile sunt reprezentate de:

- periuretrită (poate duce la abcese, fibroză şi stricturi uretrale);
- prostatita cu dureri perineale, uneori putând abceda;

- epididimita cu posibila infertilitate şi atrofie testiculară;
- diseminarea infecţiei cu febră, leucocitoză, erupţie micropapuloasă sau peteşială pe membre ce poate evolua rapid spre pustule hemoragice sau necrotice. Pot apărea tenosinovite şi artrite mai ales la nivelul genunchiului, iar artritele monoarticulare floride pot necesita drenaj şi irigaţie.

f. Profilaxia este reprezentată de:
- măsuri contraceptive locale;
- antibioterapia profilactică poate duce la selecţia unor tulpini rezistente;
- diagnosticarea şi tratarea obligatorie a contacţilor.

g. Tratamentul are următoarele particularităţi:

Infecţia nu conferă imunitate şi se fac cercetări pentru găsirea unui vaccin eficace. OMS recomandă 2 liste de tratament pentru ţările industrializate:
- grupul A pentru zonele în care nu există tulpini rezistente;
- grupul B pentru zonele în care predomină tulpinile rezistente.

Măsuri generale: evitarea raporturilor sexuale în timpul tratamentului.

Tratamentul complicaţiilor - vezi breviar.

h. Prognosticul uretritei gonococice este favorabil.
- infecţia corect tratată duce la dispariţia scurgerilor în 12 ore;
- cei cu infecţii concomitente cu Chlamydia care nu au fost trataţi 7 zile cu doxiciclină pot rămâne cu o scurgere uretrală subţire şi clară (uretrita postgonococică) ce va fi tratată ca o infecţie cu Chlamydia;
- vindecarea uretritei gonococice se stabileşte prin examen microscopic la 10 zile, iar dacă boala nu s-a vindecat, se administrează spectinomicină 2g i.m. (rata de vindecare este de 95%).

3. Uretrite negonococice

a. Etiologia uretritelor negonococice poate fi sistematizată în funcţie de germenii implicaţi:

(1) Chlamydia trachomatis

Uretritele postgonococice apar la cei care s-au infectat concomitent cu Neisseria gonorhaeae şi Chlamydia, dar se dezvoltă bifazic datorită perioadei de incubaţie mai lungă a ultimei.

(2) Ureoplasma urealyticum: dă 20-50% din cazurile de uretrite negonococice.

La bărbaţii cu culturi negative de C. trachomatis şi pozitive de U. urealyticum, uretritele răspund puţin la sulfonamide, dar bine la Spectinomicină.

(3) 30% sunt de alte origini: virus simplex, citomegalovirus, trichomonas, fungi etc.

b. Clinic
- perioada de incubaţie este de 7-21 zile cu disurie şi scurgeri uretrale limpezi sau purulente, groase;
- scurgerile uretrale pot lipsi şi pacientul prezintă prurit uretral;
- pot apărea infecţii asimptomatice;
- uneori apare adenopatie satelită, dureri uretrale focale, leziuni meatale sau peniene care pot sugera o uretrită herpetică.

c. Paraclinic
- se examinează după 4 ore de continenţă urinară pentru a se demonstra prezenţa scurgerilor uretrale; se face un frotiu colorat Gram din secreţia uretrală, iar prezenţa a peste 4 neutrofile pe câmp confirmă uretrita;
- mulţi bărbaţi cu infecţie uretrală asimptomatică cu Chlamydia au leucocitoză;
- când se suspectează uretrita, dar nu poate fi depistată inflamaţia uretrală, se va recolta secreţia uretrală dimineaţa înainte de prima micţiune;
- anticorpii monoclonali conjugaţi cu fluoresceină sunt utili în diagnosticul uretritelor cu Chlamydia detectând şi bacteriile extracelulare.

d. Tratament

Se pot utiliza: Tetraciclina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile, Doxiciclina 100 mg de 2 ori/zi, 7-10 zile sau Eritromicina 500 mg de 4 ori/zi, 7-10 zile.

Se va trata în acelaşi timp şi partenerul după aceleaşi scheme de tratament.

e. Complicaţiile cele mai frecvente date de infecţia cu Chlamydia trachomatis sunt:

- epididimitele la bărbaţi sub 35 de ani (cei peste 35 de ani au în general infecţii cu coliformi şi istoric de boală urologică);
- sindromul Reiter-Fissinger-Leroy (uretrită, conjunctivită, artrită, leziuni cutaneo-mucoase caracteristice).

B. PERIURETRITA

a. Definiţie

Periuretritele reprezintă inflamaţia ţesuturilor periuretrale, care poate fi acută sau cronică, circumscrisă sau difuză.

b. Etiopatogenia periuretritelor poate fi datorată:

(1) Inoculării septice după leziuni uretrale date de: plăgi operatorii; plăgi accidentale; calculi uretrali; sondă uretro-vezicală permanentă; tumoră suprainfectată; posttraumatism uretral.

(2) Stricturilor uretrale. Acestea se pot complica cu inflamaţia glandelor Littré-Cowper, cu flebita ţesutului erectil şi cu limfangită.

(3) Inoculări septice prin abces perineal fuzat, abces penian (tegumentar) fuzat.

Germeni implicaţi: E. Coli, Proteus, stafilococ, streptococ, asociaţi frecvent cu anaerobi, mai ales cu Clostridium perfringens.

c. Formele anatomo-clinice sunt reprezentate de periuretrita circumscrisă peniană, periuretrita difuză peniană, flegmonul circumscris periuretral (abcesul urinar), flegmonul difuz periuretral (sindrom Fournier).

C. PROSTATITA

1. Prostatita acută bacteriană

a. Definiţie: colonizarea cu germeni a parenchimului prostatic.

b. Etiologia prostatitelor:

- germeni Gram (-) aerobi: Escherichia Coli, Proteus, Pseudomonas;
- germeni Gram (+): enterococi, Streptococcus faecalis.

c. Patogeneză şi anatomie patologică

Sunt incriminate ca mecanisme patogenice:

- ascensiunea directă, retrogradă din uretră;
- refluxul urinei infectate în ductele prostatice;
- extensia directă sau pe cale limfatică a bacteriilor din rect în uretră;
- extensia pe cale hematogenă (mai rară).

Infecţiile prostatice se asociază cu cistite acute şi pot determina apariţia retenţiei de urină. Din punct de vedere evolutiv ele se pot rezolva complet prin terapie sau progresează cu formare de abcese sau cronicizare.

d. Histopatologic

- inflamaţie marcată a întregii prostate sau a unei părţi din ea;
- numeroase neutrofile în acini şi în jurul lor;
- descuamare intraductală şi grade variate de invazie tisulară cu limfocite, plasmocite, macrofage;
- edem difuz, hiperemia stromei;
- microabcese (abcesele mari sunt complicaţii tardive).

e. Clinic prostatitele bacteriene acute se manifestă prin febră cu frisoane, dureri sacrate şi perineale, senzaţie de micţiune imperioasă, polachiurie, nicturie, disurie, grade variate de obstrucţie vezicală. Ocazional pot apărea mialgii şi artralgii.

- febră moderată sau înaltă (uneori de tip septic);
- la tuşeul rectal - prostata este foarte dureroasă, mărită de volum, de consistenţă variată (de la consistenţă moale, „ca untul", până la consistenţă fermă, indurată, cu localizare într-un singur lob sau cu interesarea intregii glande);
- semne de cistită: urină tulbure, fetidă, uneori cu hematurie iniţială, terminală (cel mai frecvent) sau chiar totală.

f. Paraclinic

- leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;
- piurie masivă, hematurie microscopică, bacilurie.

Poate fi identificat germenele prin urocultură.

Masajul prostatic este contraindicat (este foarte dureros şi poate produce bacteriemie).

Manevrele transuretrale vor fi evitate în stadiul acut. În retenţia completă de urină este indicată puncţia suprapubiană sub anestezie locală (pentru a evita traumatismul uretral).

g. Diagnosticul diferenţial se realizează cu:

(1) Pielonefritele acute, ce se pot însoţi cu iritabilitate vezicală (în prostatite durerea este sacrată, în pielonefrite predomină durerea lombară). Tuşeul rectal stabileşte diagnosticul de prostatită.

(2) Diverticulitele acute interesând rectosigmoidul, mai ales când sunt abcedate (istoricul, anamneza şi examenul fizic pot orienta diagnosticul).

(3) Prostatitele granulomatoase acute nespecifice reprezintă o varietate de prostatite care sunt relativ dificil de diagnosticat faţă de cele simple bacteriene: varietatea eozinofilică acută a primelor apare mai ales la persoane cu alergii severe, astm bronşic; pot apărea şi manifestări ale unor vasculite generalizate (cu eozinofilie). Varietatea noneozinofilică este asociată cu infecţii coliforme ale prostatei, iar diagnosticul se pune prin examenul histologic din biopsie.

(4) Reacţia intensă tisulară la infecţia bacteriană acută prostatică poate fi confundată cu carcinomul prostatic. Dacă sub tratament specific antiinfecţios semnele clinice se remit, este vorba de o prostatită (în cancer semnele persistă). În toate situaţiile de dubiu, de cea mai mică suspiciune clinică de adenocarcinom prostatic, trebuie efectuată puncţia biopsie prostatică.

h. Complicaţii

- retenţia completă de urină;
- abcesele mari se pot rupe spontan în uretră, rect, perineu;
- declanşarea unor cistite bacteriene acute, pielonefrite acute, epididimite bacteriene acute uni- sau bilaterale;
- bacteriemie, şoc toxico-septic (în special în abcesul prostatic).

i. Tratamentul este reprezentat de:

(1) Măsuri generale: repaus la pat, hidratare, antalgice, antitermice, antiinflamatoare (indometacin), laxative, vitamina E.

(2) Măsurile specifice

Antibioticele difuzează în mod normal greu din plasmă în prostată. Reacţia inflamatorie intensă şi difuză a prostatei uşurează trecerea medicamentelor în ţesutul prostatic şi în secreţia prostatică.

Deoarece etiologia comună este reprezentată de germenii Gram (-) se poate administra iniţial Biseptol (1 cp conţine 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfametoxazol) până când se află rezultatele culturii şi ale antibiogramei (2 cp/12 ore). Dacă germenele este sensibil la acest medicament şi răspunsul clinic este favorabil, tratamentul se continuă încă 30 zile pentru a preveni prostatitele cronice.

În cazul prostatitelor acute cu tendinţă la supuraţie, ca alternativă de tratament se poate folosi drept terapie iniţială gentamicina sau tobramicina 3-5 mg/kg/zi în 3 doze i.v. sau i.m., asociat cu ampicilină 2 g i.v. la 6 ore, timp de 7 zile. Ca tratament de întreţinere se poate apela la un chimiostatic de genul nitrofurantoinului (100 mg/zi până la 1 lună de zile).

Abcesul prostatic mare se drenează prin abord perineal sau transrectal (cu un trocar) sau transuretral (rezecţie endoscopică). Uneori el poate drena spontan în uretră.

Ecografia prostatică transrectală şi CT pelvină ajută diagnosticul de abces prostatic şi sunt utile în aplicarea corectă a procedeelor de drenaj.

2. Prostatitele bacteriene cronice

a. Etiologia prostatitelor bacteriene cronice este identică celei a prostatitelor bacteriene acute.

b. Patogenie şi anatomie patologică:

- aceleaşi cu cele descrise la prostatitele acute; de regulă continuă evoluţia prostatitelor acute nerezolvate, alteori nu există un episod evident de prostatită acută în antecedentele bolnavului.

Caracterele histologice sunt nespecifice: reacţie inflamatorie, infiltrat variabil în acini, în jurul lor şi în stromă cu plasmocite, macrofage şi limfocite.

c. Clinic simptomatologie diversă (uneori absentă): polachiurie, dureri perineale; febră în acutizări, hematurie iniţială, hemospermie, scurgeri uretrale, epididimită, tulburări de dinamică sexuală.

d. Paraclinic

- hemograma este normală în absenţa epididimitei sau a acutizării procesului cronic;
- secreţiile prostatice obţinute prin masaj prostatic conţin un număr mare de celule inflamatorii (peste 15 leucocite/câmp).
- când apare şi cistita secundară, se adaugă piuria şi bacteriuria; dacă urina este sterilă sunt necesare culturi simultane din secreţia uretrală şi prostatică, pentru a verifica sediul infecţiei.
- radiografia renală simplă şi UIV sunt normale dacă nu există complicaţii (calculi prostatici, adenom de prostată, stricturi uretrale sau alt obstacol subvezical, pielonefrite secundare).
- cistoscopia şi uretroscopia pot fi normale sau evidenţiază eritem şi edem al uretrei prostatice (semne nespecifice). Endoscopia poate însă evidenţia patologia suburetrală obstructivă.

e. Diagnostic diferenţial cu:

- uretritele acute sau cronice;
- cistitele care pot acompania în timp prostatitele;
- fisuri anale, hemoroizi - pot determina apariţia durerilor perineale şi a tulburărilor de micţiune (disurie în mod special, polachiurie).

f. Complicaţiile sunt reprezentate de:

- menţinerea cronicizării cu alterarea funcţiei genitale (scăderea libidoului, erecţii incomplete, ejaculări precoce, impotenţă);

- infecţii urinare ascendente ale tractului urinar superior (pielonefrite);
- epididimitele bacteriene;
- calculii prostatici de etiologie infecţioasă;
- obstrucţii ale colului vezical cu retenţie cronică incompletă sau chiar completă de urină.

g. Profilaxia: tratamentul corect al prostatitelor bacteriene acute previne apariţia prostatitelor cronice. Zincul din compoziţia lichidului prostatic este un factor antibacterian important ce serveşte ca mecanism natural de apărare împotriva infecţiilor ascendente ale tractului urinar la bărbaţi şi a cărui concentraţie scade la cei cu prostatite bacteriene (totuşi administrarea orală a zincului nu a dat încă rezultate satisfăcătoare).

Cateterismul ureteral sau alte examene instrumentare trebuie efectuate în condiţii de asepsie strictă (pentru a înlătura factorul iatrogen din etiologia uretro-prostatitelor).

h. Tratamentul este reprezentat de:

Măsuri generale:

- băile calde de şezut;
- agenţi antiinflamatori (Indometacin, Ibuprofen) şi anticolinergice (Oxibutinină, Propantelină) pentru disurie şi dureri micţionale.

Măsuri specifice:

(1) Tratament medical

Trimetoprimul difuzează în lichidul prostatic şi are cele mai bune rezultate în cură pe termen lung (12 săptămâni). Se pot utiliza, pentru o perioadă de 7-10 zile:

- Biseptol 2 cp x 2/zi;
- Nitrofurantoin 1cp/8 ore;
- Eritromicină 2 cp/6 ore.

Tratamentul de întreţinere (minimum 30 de zile, cu durată între 1-3 luni) este reprezentat de Nitrofurantoin 1cp/zi sau Biseptol 2 cp/zi şi vitamina E 1 cp/zi). Difuzibilitate bună în ţesutul prostatic au spiramicina si doxiciclina.

(2) Tratamentul chirurgical se poate adresa sclerozei de col consecutive procesului inflamator cronic prostatic (rezecţie endoscopică).

3. Prostatita "abacteriană"

Diagnosticul se pune excluzând alte forme de prostatite specifice.

a. Patogenia şi anatomia patologică sunt incomplet cunoscute, iar aspectul histopatologic este nespecific, similar prostatitelor bacteriene cronice.

b. Clinic semnele şi simptomele sunt similare prostatitelor bacteriene.

c. Explorarea imagistică şi endoscopia nu au specificitate diagnostică.

d. Diagnostic diferenţial cu: prostatitele bacteriene cronice; uretrite, cistite; tumorile vezicale.

e. Tratamentul este reprezentat de:

Măsuri generale: băi calde de şezut, dietă restrictivă (alcool, cafea, condimente), activitate sexuală normală.

Prostatitele "abacteriene" nu răspund la antibioterapie; tratamentul va fi simptomatic cu antiinflamatoare (Ibuprofen 400-600 mg de 3 ori/zi), Vitamina E forte (1 cp/zi, 30 de zile).

4. Prostatodinia - simptome ce sugerează o prostatită (dureri pelvine, prostatice, disconfort) fără istoric de infecţie urinară, fără inflamaţie prostatică aparentă. Microscopia şi culturile din lichidul prostatic sunt normale. La unii pacienţi cu prostatodinie testele

urodinamice arată disfuncţii vezicale asociate cu obstrucţii funcţionale aparente ale colului vezical şi ale uretrei prostatice. Creşterea presiunii intramicţionale în uretra prostatică duce la reflux intraprostatic şi iritaţia chimică a prostatei de către urină. În alte cazuri există o mialgie aparentă a planşeului pelvin ce răspunde bine la miorelaxante, fizioterapie şi asocierea unui sedativ sau hipnotic (Diazepam).

5. Prostatitele granulomatoase nespecifice

a. Reprezintă o categorie rară de prostatite care **se clasifică** în:

- eozinofilice: la astmatici sau cei predispuşi la alergii; cauza aparentă este o vasculită.
- noneozinofilice: reacţie granulomatoasă prostatică datorită extravazării de secreţii prostatice din ducte şi acini în stromă.

b. Clinic se pot exprima prin:

- boală febrilă acută, cu disfuncţie vezicală iritativă şi obstructivă.
- la tuşeu rectal prostata este indurată şi mărită de volum simulând un adenocarcinom avansat (necesită deci biopsie prostatică pentru confirmarea diagnosticului).

c. Ambele variante răspund foarte bine la **terapia cu corticoizi.**

6. Spermatocistita

a. Definiţie - infecţia veziculelor seminale.

b. Descoperirea lor clinică este posibilă la tuşeu rectal (se palpează numai patologic şi afectarea lor este rară). Palparea veziculelor seminale poate fi obiectivată în prostatite, adenom cu adenomită, în cancerul prostatic (când se descrie „prostata în cap de taur" în care capul taurului este reprezentat de prostata neoplazică, iar coarnele de veziculele seminale).

În practică nu se poate obţine lichid seminal pur pentru culturi şi analize.

c. Analiza seminală arată un ejaculat de volum mic şi nivele scăzute de fructoză, ceea ce semnifică disfuncţia secretorie a veziculelor seminale.

d. Tratamentul medical al spermatocistitei trebuie privit în contextul tratamentului prostatitelor bacteriene cronice (cu care se asociază cel mai frecvent).

D. CISTITA

1. Definiţie

Este un sindrom clinic determinat de infecţia mucoasei vezicale (hemoragii, edem, membrane purulente, ulceraţii superficiale) foarte frecventă la femei, rară la bărbaţi.

2. Etiologia este infecţioasă. Infecţia se adaugă unor sindroame obstructive subvezicale şi se propagă pe cale ascendentă uretrovezicală. Rar acompaniază infecţiile renale (pielocistită prin infecţie pe cale descendentă sau hematogenă). Poate fi:

a. primitivă (cistita colibacilară reprezintă 80-90% din cazuri).

b. secundară: neoplazică (tumorală), litiazică, chimică, tuberculoasă, imunologică, de menopauză, după tratament cu ciclofosfamidă, alergică, în malformaţiile aparatului urinar, radicală, posttraumatică, postmaritală („honey moon cystitis"), parazitară, endocrină, de vecinătate (abcese apendiculare, diverticulite), postinstrumentală (iatrogenă), fungică, virală.

3. Clinic cistitele se exprimă prin trepiedul PPD:

- polachiurie (cu sau fără tenesme vezicale) (P);
- piurie (urină tulbure) (P);
- durere la micţiune (D).

Când se asociază hematuria terminală se poate descrie tetrada simptomatică: PPDH.

În cistită febra lipseşte frecvent, apariţia ei fiind dovada declanşării unui episod de pielocistita sau pielonefrită datorat refluxului vezico-uretero-renal (deci asocierea afectării renale). Febra poate apărea în cistita supurativă sau gangrenoasă.

În practică simptomatologia cistitică se însoţeşte de febră cel mai frecvent în infecţii intercurente - exemplu: pneumonii virale - care "trezesc" o infecţie vezicală subclinică.

4. Diagnostic pozitiv:

- polakiurie, disurie;
- sumar de urină cu densitate normală, leucociturie (piurie), hematurie, bacteriurie;
- uroculturi pozitive.

5. Diagnosticul diferenţial se face cu:

a. Sindromul uretral - având drept expresie clinică două simptome majore: durerea la micţiune şi polachiuria. Poate fi prezent în uretrite, tumori uretrale, stricturi uretrale, litiază uretrală sau alt obstacol la nivelul colului vezical.

b. Tulburări endocrine - aşa zisa „cistită cu urini limpezi" care apare la menopauză, de fapt o cistopatie endocrină.

c. Sindroame genitale

În general nu sunt necesare investigaţii radiologice. Echografia aparatului urinar, sumarul de urină şi urocultura pot orienta diagnosticul.

6. Tratamentul cistitei este reprezentat de:

a. Măsuri generale: căldură locală, antialgice, antispastice.

b. Terapie specifică (după urocultură cu antibiogramă) - se administrează asociat cu tratamentul sferei genitale (frecvent punctul de plecare). Medicamentele folosite pot fi: biseptol, acid nalidixic, pipram, ampicilină. Cel mai frecvent se aplică schemele terapeutice de 1 zi sau 3 zile (vezi breviar de terapie).

La gravide există risc mare de progresie ascendentă a infecţiei în prima parte a sarcinii (foliculinemie importantă) şi în lunile 4 şi 5 (prin hidronefroză compresivă). Se indică antibioterapie injectabilă (după schema descrisă la tratamentul pielonefritei la gravide).

7. Semne clinice particulare ale cistitei neoplazice

- predomină sindromul iritativ: polachiurie, dureri intense la micţiune, piohematurie, uneori cu eliminarea de sfaceluri tumorale. Caracterul evolutiv, simptomatologia persistentă, neinfluenţată de tratamentul antimicrobian sau antiinflamator, cu aspect cistoscopic de inflamaţie uneori parcelară necesită biopsia mucoasei vezicale (posibilitatea prezenţei carcinomului in situ). Hematuria microscopică este totdeauna prezentă.
- semne la distanţă:

- dureri lombare, uneori cu caracter colicativ (rinichi mare, palpabil, dureros) prin ureterohidronefroza dată de prinderea unui orificiu ureteral;
- rar ambele orificii ureterale sunt infiltrate tumoral (ureterohidronefroză bilaterală) cu insuficienţă renală cronică (predomină semnele clinice ale IRC);
- în tumori infiltrative, prin infiltrarea filetelor nervoase pelvine pot apărea dureri pelvine profunde persistente la care se asociază edeme declive ale membrelor inferioare şi ale zonei peno-scrotale (prin obstrucţia staţiilor ganglionare limfatice).

8. Cistita „abacteriană" defineşte polachiuria persistentă asociată cu uroculturi sterile şi/sau hematurie terminală.

a. Etiologia este controversată: Mycoplasma, Chlamydia, adenovirusuri.

b. Patogenie şi examen anatomopatologic

- uroteliul vezical are un aspect edematos, cu ulceraţii superficiale sau cu o membrană fină de fibrină; aceleaşi modificări apar şi în uretra posterioară;

- parenchimul renal nu este implicat, dar mucoasa ureterală şi pelvică poate avea modificări inflamatorii asemănătoare, care cedează după tratament;

- bioptic: mucoasa şi submucoasa sunt infiltrate cu neutrofile, plasmocite, eozinofile; apar hemoragii submucoase şi ulceraţii superficiale ale mucoasei.

c. Clinic cistitele abacteriene se exprimă prin:

- scurgeri uretrale clare, mucoase sau purulente;
- simptome de cistită acută: predomină polachiuria şi usturimile micţionale;
- hematurie terminală;
- dureri suprapubiene;
- prostata este normală; nu se face masajul prostatei în stadiul acut sau în caz de infecţie a tractului urinar.

d. Paraclinic

- leucocitoză;
- urina este purulentă cu hematurie, dar bacteriurie negativă; rareori au fost identificate mycoplasme şi chlamydii;
- funcţia renală este normală.

La UIV poate aparea hipotonia porţiunii iliopelvine a ureterelor. Vezica urinară poate fi micşorată de volum şi cistograma poate arăta reflux vezico-uretero-renal.

Cistoscopia este contraindicată în faza acută; se poate face doar când există dificultăţi de diagnostic sau o suspiciune de tuberculoză (edem şi hiperemie de mucoasă, ulceraţii superficiale, capacitate vezicală mult redusă).

e. Diagnostic diferenţial cu:

- cistita tuberculoasă: semnele apar gradat şi devin foarte severe;
- cistitele nespecifice (piogene): germenii sunt evidenţiabili la examenul microscopic şi la urocultură;
- cistitele secundare prostatitelor cronice nespecifice;
- neoplasmul vezical ulcerat: acesta se poate infecta şi sângera, prezentând simptome de cistită cu bacteriurie;
- cistitele interstiţiale: au simptome de vezică iritabilă şi afectează femeile după menopauză, iar urocultura este sterilă.

f. Complicaţiile sunt rare; poate apărea refluxul vezico-uretero-renal.

g. Tratamentul se bazează pe:

- măsuri generale: analgetice, antiinflamatoare, antispastice;
- măsuri specifice: antibioterapie (vezi breviar).

E. PIELOCISTITA

1. Definiţie - reprezintă inflamaţia vezicii şi a căilor urinare până în bazinet.

2. Etiopatogenia şi histologia sunt similare cu cele descrise la cistită.

3. Clinic - semne clinice de cistită + manevra Giordano pozitivă; poate apărea febră, frison.

4. Paraclinic - sumar de urină cu proteinurie tisulară/inflamatorie, leucociturie, uneori hematurie; lipsesc markerii afectării parenchimatoase (cilindri leucocitari); bacteriurie şi uroculturi pozitive; investigaţiile suplimentare (radiologice, ultrasonografice etc.) nu decelează modificări ale parenchimului renal, dar această afecţiune poate apărea la bolnavi cu leziuni preexistente de tract urinar sau parenchim, RVU, litiază etc.

5. Pielocistita acută poate anunţa sau se poate complica în evoluţie (dacă este ignorată) cu PNA; episoadele iterative în prezenţa condiţiilor favorizante pot contribui la evoluţia PNC.

6. Tratament - în afara măsurilor igienodietetice prezentate anterior, se administrează antibiotic conform antibiogramei (7 zile), antiinflamatorii nesteroidiene; persistenţa factorilor de întreţinere (afecţiuni genitale, constipaţie cronică etc.) justifică profilaxia cu doze mici de antibiotic a recăderilor sau reinfecţiilor.

F. PIELONEFRITA ACUTĂ

1. Definiţie

Pielonefrita acută reprezintă infecţia căilor intrarenale şi a parenchimului renal.

2. Anatomopatologia descrie caracteristic aspectul zonal al leziunilor (alternanţă de arii relativ normale cu arii lezate), cu afectare uni- sau bilaterală renală, modificări de tip inflamaţie interstiţială la care se asociază alterări glomerulare, tubulare, papilare şi vasculare.

a. Macroscopic

- rinichi măriţi de volum;
- abcese la suprafaţa capsulei şi pe secţiune;
- ţesutul dintre ariile infectate este normal;
- în caz de obstrucţie se observă şi: calice dilatate, papile retezate +/- necroză papilară, mucoasa pelvisului congestionată şi îngroşată.

b. Microscopia optică

(1) leziuni ale tubilor şi interstiţiului:

- interstiţiul edematiat şi infiltrat cu celule inflamatorii, în special neutrofile;
- în interiorul abceselor, tubii sunt necrozaţi şi mulţi dintre ei conţin PMN;
- leziunile sunt focale (caracteristic!), între abcese existând ţesut complet sănătos.

(2) glomerulii sunt normali.

În obstrucţia ureterală totală reacţia inflamatorie afectează întregul rinichi; în nefropatia acută de reflux se evidenţiază zone inflamatorii largi care corespund zonelor de reflux intrarenal.

Vindecarea PNA este exprimată morfologic prin înlocuirea exsudatului cu neutrofile prin mononucleare, macrofage, celule plasmatice şi, mai târziu, prin limfocite. Se formează ţesut de granulaţie, depozite de colagen; abcesele sunt înlocuite prin cicatrici ce pot fi vizualizate la suprafaţa corticalei ca nişte depresiuni fibroase. Cicatricile sunt constituite prin atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi infiltraţie cu limfocite; la copiii cu nefropatie de reflux sunt caracteristice deprimările suprafeţei corticalei asociate cu calice retezate şi deformate.

3. Factori care predispun la pielonefrită

a. factori care ţin de gazdă

- **Obstrucţia tractului urinar,** chiar temporară, interferă cu mecanismele de apărare antibacteriană ale VU prin:
  - creşterea volumului rezidual de urină cu creşterea numărului de bacterii rămase în VU;
  - distensia VU scade raportul dintre mucoasă şi volumul total al vezicii, ceea ce duce la scăderea efectului bactericid al mucoasei;
  - distensia peretelui VU scade fluxul sanguin în mucoasa vezicală şi deci scade aportul de leucocite şi factori antibacterieni.

În aceste condiţii, chiar tulpinile "nonuropatogenice" de germeni pot produce PN.

Obstrucţia ureterală completă creşte mult susceptibilitatea rinichiului la infecţie în timp ce obstrucţia ureterală gradată sau parţială creşte doar puţin susceptibilitatea rinichiului la infecţii hematogene.

3. Factori predispozanți
a) cateterism de gazdă

obstrucții

- **RVU**
- **Manevrele instrumentale** ale tractului urinar cresc riscul de infecţie.

Factorii de risc asociaţi cateterizării urinare sunt: durata sondajului, lipsa de folosire a unui urinometru, colonizarea bacteriană a pungii de drenaj, diabet zaharat, lipsa de administrare de antibiotice, sexul feminin, probleme urologice complexe (exemplu: necesitatea unui cateter pentru alte scopuri decât perioperator sau pentru monitorizarea diurezei).

Pentru un cateter uretral à demeure, incidenţa bacteriuriei creşte cu 3-10%/zi, astfel încât după o lună majoritatea sunt bacteriurici.

- **Sarcina** - asocierea sarcină - bacteriurie - pielonefrită;
- **Diabeticii** au risc crescut de a dezvolta ITU simptomatice, inclusiv pielonefrită. Factorii de risc ai ITU asociaţi DZ sunt: glicozuria, defect al funcţiei leucocitelor, vulvovaginita, neuropatia şi angiopatia diabetică.

Riscul de complicaţii al infecţiei este mai mare la diabetici: septicemie, necroză papilară, abcese renale, PN emfizematoasă.

b. Bolile renale cronice: glomerulare, tubulare sau vasculare prezintă risc crescut de a dezvolta pielonefrită secundară.

Medulara este mult mai sensibilă decât corticala la producerea infecţiei; pentru a produce infectarea medularei sunt necesare doar 10 bacterii, iar pentru a corticalei 10^5. Cauzele acestei susceptibilităţi crescute sunt: acţiunea anticomplementemică a amoniului, fluxul sanguin încetinit în medulară, mobilizarea întârziată a leucocitelor, hipertonicitatea medularei care scade mobilizarea granulocitelor şi multiplicarea bacteriană care interferă cu reacţiile Ag-Ac, cu efectul bactericid al serului şi fagocitoza leucocitelor.

c. Terenul imunologic

În evoluţia unei pielonefrite 2 elemente sunt mai importante:

- rolul posibil al imunităţii dobândite direcţionate împotriva Ag bacteriene în determinismul evoluţiei infecţiei. Teoretic, aceste reacţii ar putea fi protectoare, ele servind la eliminarea germenilor; în caz contrar ele ar putea favoriza infecţia şi ar stimula distrucţia tisulară.
- posibilitatea ca infecţia bacteriană să stimuleze o reacţie autoimună îndreptată împotriva ţesutului renal, ceea ce ar duce la progresia leziunilor renale după ce infecţia a fost eradicată.

- **Producţia de anticorpi (Ac) în PN**

Pielonefrita induce răspuns imun anticorpic (atât local, cât şi sistemic) împotriva bacteriilor infectante, în special împotriva Ag O, dar şi împotriva Ag K, a fimbrelor tip I sau fimbrelor P. Răspunsul imun local se traduce prin arii de infiltrare locală cu IgG, M şi A.

Atât în infecţiile hematogene, cât şi în cele ascendente, răspunsul anticorpic are rol protector. Imunizarea cu anticorpi împotriva Ag O scade frecvenţa infecţiilor, iar anticorpii anti K sunt mult mai protectori. Sinteza de Ac este doar unul din factorii care protejează împotriva creşterii bacteriene şi a lezării tisulare; administrarea pasivă de Ac nu oferă protecţie în unele experimente, iar infecţia se poate vindeca în absenţa răspunsului anticorpic.

- **Imunitatea celulară în PN** - nu există informaţii clare asupra imunităţii celulare în PN.

• **Autoimunitatea în PN**

În ultimul timp s-a emis ipoteza unei reacţii autoimune împotriva Ag renale care ar contribui la perpetuarea leziunilor renale chiar în absenţa proliferării bacteriene. Teoretic este posibil ca injuria tubulară în PNA să ducă la eliberarea de Ag tubulare în circulaţie şi să conducă la boală tubulointerstiţială Ac-mediată. Totuşi nu există argumente experimentale suficiente pentru a susţine prezenţa autoimunităţii în PNC.

Infiltratul cu mononucleare caracteristic PNC ridică de asemenea întrebarea dacă reacţiile imune celulare nu sunt implicate în progresia leziunilor renale; există şi experimente care argumentează acest lucru.

• **Evoluţia leziunilor renale**

Evoluţia obişnuită a unei PNA cu E. Coli este spre vindecare; în modele experimentale de PNA cu E. Coli, faza de inflamaţie acută supurativă a rinichiului durează 1-3 săptămâni. Distrucţia tisulară este rezultatul multiplicării bacteriilor şi inflamaţiei. În cursul vindecării numărul de celule mononucleare creşte şi numărul de neutrofile scade în interstiţiu, tubii necrozaţi sunt înlocuiţi prin ţesut fibros şi focare de tubi atrofiaţi; aceste modificări se însoţesc de scăderea numărului de bacterii din rinichi. În săptămâna 6-10, rinichii devin sterili şi leziunea renală restantă este o cicatrice triunghiulară, deprimată, cu baza la cortex şi vârful în medulară şi pelvis.

O serie de factori (care ţin fie de gazdă, fie de agentul etiologic) pot modifica secvenţa descrisă mai sus. În PNA cu stafilococ, infecţia are tendinţă să persiste mai mult şi duce la distrucţii tisulare importante. În PNA cu Klebsiella, germenele persistă în rinichi cel puţin 4 săptămâni datorită lipsei de producere de Ac faţă de aceste microorganisme. Infecţia cu Proteus, deşi se însoţeşte de răspuns anticorpic semnificativ, are tendinţă de a se vindeca greu datorită obstrucţiei urinare ce poate rezulta din formarea de calculi amoniacomagnezieni.

Persistenţa infecţiei pentru un timp mai lung se datorează fie unor germeni neobişnuiţi (Proteus, Klebsiella), fie asocierii cu uropatia obstructivă, litiaza renală, carbuncul renal, prostatită bacteriană. Cel mai frecvent, însă, recurenţele ITU cu acelaşi germene (recăderile) se datorează mai degrabă persistenţei germenilor în tractul urinar inferior decât în rinichi. Acest lucru este valabil în special la femeile tinere cu cistite recurente necomplicate; majoritatea acestor afecţiuni nu duc la leziuni renale decât în prezenţa obstrucţiei sau a RVU.

4. Mecanismul intrarenal al pielonefritei: la nivelul bazinetului şi ureterului endotoxinele determină aflux leucocitar şi vasospasm prin mecanism prostaglandinic, cu ischemie consecutivă şi afectarea respiraţiei celulelor tubulare şi glomerulare (producţie de H_2O_2 cu rol destructiv). Tubii renali sunt distruşi parcelar, căpătând aspect de scleroză, ulterior de fibrozare multifocală sub formă de cicatrici renale (scarring, „renal scar").

5. Simptomatologia PNA se caracterizează prin:

- debut brutal (de la câteva ore la câteva zile);
- caracteristică este prezenţa trepiedului: febră (39-40°C) cu frison; durere lombară unilaterală sau bilaterală în obstacolul subvezical; piurie;
- stare generală modificată (mai ales în obstrucţie ureterală bilaterală);
- manifestări digestive asociate (greaţă, vărsături, astenie, paloare, ileus paralitic);
- oligurie;
- manifestări cardiovasculare (tensiunea arterială scăzută sau normală, puls moderat tahicardic);

- dureri hipogastrice asociate.

Se pot descrie trei **forme evolutive** de PNA:

- simplă (comună sau uşoară), exemplu tipic fiind primul episod la o femeie (poate avea şi remisiune spontană);
- medie (cu alterări progresive morfofuncţionale renale);
- severă (cu semne de insuficienţă renală, stare generală alterată, necesitând tratament de susţinere vitală şi chiar dializă). Şocul toxico-septic reprezintă principala complicaţie a acestei forme de PNA.

Forme clinice de PNA:

- febrilă (fără simptomatologie urinară);
- septicemică (fără tulburări subiective urinare, cu şoc toxico-septic, bacteriurie şi bacteriemie);
- uremică larvată (cu tablou cerebral toxic);
- digestivă (cu predominanţa fenomenelor digestive);
- hematurică (hematurie intermitentă, în general asociată cu cistită hemoragică);
- necrotică papilară (însoţită de colică renală, hematurie, stare toxico-septică);
- în sarcină;
- la copil;
- la bătrân;
- PNA emfizematoasă.

• **PNA la copii**

- predomină sindromul digestiv (vărsături, ileus, meteorism, dureri abdominale);
- alterarea stării generale cu febră > 40°C;
- semne urinare absente sau neconcludente.

• **PNA la bătrâni**

- stare subfebrilă;
- semne urinare şterse (predomină cele datorate obstacolului subvezical);
- predomină semnele/simptomele respiratorii (polipnee);
- astenie;
- convulsii;
- manifestări cardiovasculare (creşterea/scăderea tensiunii arteriale).

• **PNA la gravide**

Particularităţile graviditătii în interrelaţie cu PNA sunt caracterizate prin:

- staza mecanică determinată de uterul gravid, cu compresia unor segmente ale tractului urinar (apare predominant în trimestrul III de sarcină şi, mai frecvent, pe partea dreaptă datorită relaxării fiziologice a ureterului drept);
- factorii hormonali (marea cantitate de estrogeni inhibă dinamica peristalticii ureterovezicale);
- reactivitatea modificată la infecţii;
- modificarea compoziţiei urinei (scade puterea de apărare locală intravezicală).

Manifestările clinice sunt brutale:

- stare generală alterată;
- febră persistentă (cedează greu la antibiotice, cu apariţia complicaţiilor după câteva zile);
- sindrom digestiv marcat;
- contracţii uterine (cu risc de a pierde sarcina). Riscurile sunt atât materne (şoc toxi-

co-septic, distrugerea funcţională renală, HTA), cât şi fetale (moartea in utero, infecţia fetală, prematuritatea, hipotrofia fetală).

6. Investigaţii paraclinice

a. Bioumoral: leucocitoză cu neutrofilie, anemie moderată, VSH moderat crescută, proteina C reactivă prezentă, alterarea precoce a valorilor ureei şi creatininei în formele severe.

b. Examenul de urină: piurie, bacteriurie, cilindrurie leucocitară, proteinurie (<1g/24 ore). În obstrucţia completă ureterală urina poate fi limpede, de aspect normal, iar din sumar lipsesc semnele de afectare parenchimatoasă şi chiar markerii de inflamaţie/infecţie!

c. Urocultura este pozitivă semnificativ; antibiograma orientează tratamentul antibiotic eficient.

d. Hemocultura se recoltează în plin frison.

e. Probele funcţionale renale obiectivează modificări semnificative ale funcţiei renale.

f. Imagistica în PNA:

- radiografia renală simplă (RRS) poate pune în evidenţă mărirea de volum a umbrelor renale, eventuale opacităţi (litiaza renală sau ureterală);

- UIV poate decela modificări ale sistemului pielo-caliceal: hipotonia căilor intra- şi extrarenale, leziuni caliceale („în măciucă" sau aspect zdrenţuit al cupelor caliceale), asocierea frecventă a litiazei. UIV este investigaţia obligatorie în PNA; de regulă se efectuează după remisiunea fenomenelor toxico-septice;

- ecografia se efectuează de rutină, putând aprecia parenchimul renal, starea de dilataţie a căilor urinare superioare, prezenţa litiazei radiotransparente (mai greu obiectivată de UIV);

- scintigrafia renală cu ^{67}Ga poate evidenţia zonele de alterare infecţioasă a parenchimului renal;

- tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică sunt uneori utilizate în stabilirea diagnosticului etiologic şi mai ales în evaluarea repercusiunilor morfologice asupra parenchimului renal.

7. Diagnosticul diferenţial al PNA se face cu:

- pielocistita acută: lipsesc cilindrii şi proteinuria;

- tuberculoza: "piurie sterilă", pH constant acid al urinei, modificări UIV sugestive;

- litiaza renală: se complică frecvent cu PNA, impunând intervenţie chirurgicală de urgenţă;

- pielonefrita cronică acutizată: densitatea urinară joasă cu probă de concentraţie patologică, modificări UIV şi ecografice sugestive;

- alte boli febrile.

8. Evoluţia PNA este favorabilă sub tratament medical. Se poate vindeca şi spontan dar, netratată, de cele mai multe ori evoluează spre cronicizare sau recidivă. Persistenţa prezenţei germenilor în medulară reprezintă un factor de gravitate deosebită. Formele grave pot deteriora funcţia renală; episoade recurente de PNA pot aduce bolnavul în IRC fără ca boala să aibă timp să se cronicizeze (cazuri rare).

9. Complicaţiile PNA

- flegmonul perinefretic (cu punct de plecare fie la nivelul unui abces subcapsular fuzat perirenal, fie prin releu limfatic perirenal);

- pionefroza (distrugerea completă a parenchimului renal şi a căilor intrarenale);
- insuficienţa renală acută - de regulă datorită stării toxico-septice, mai rar secundară leziunilor renale;
- hipertensiunea arterială (prin fenomen Goldblatt intrarenal);
- necroza papilară;
- insuficienţa renală cronică;
- şocul toxico-septic (urosepsisul);
- PNA emfizematoasă - formă de PNA frecvent produsă de germeni agresivi (Proteus); apare în obstrucţia urinară sau la diabetici. Anatomopatologic, parenchimul renal prezintă zone de distrucţie necrotică şi microabcese. Impune tratament antibiotic agresiv şi drenaj chirurgical (mortalitate mare în absenţa tratamentului). Diagnosticul este sugerat de prezenţa unei colecţii de gaz în loja renală pe radiografia renală, în contextul clinic al unui bolnav cu stare gravă; CT oferă diagnosticul de certitudine.

10. Tratamentul PNA

Depinde de forma clinică şi cea evolutivă. Diagnosticul etiologic de urgenţă se realizează concomitent cu instituirea tratamentului.

a. Forma simplă necesită:

(1) Măsuri generale de tratament:

- repaus la pat 7-10 zile;
- regim alimentar normosodat, normocaloric: glucide şi lipide fără restricţie, proteinele diminuate în caz de oligurie şi retenţie azotată; aport fiziologic de lichide;
- căldură în regiunea lombară;
- reglarea tranzitului intestinal.

(2) Principiile terapiei medicamentoase

- chimio- şi antibioterapia efectuată în funcţie de datele oferite de urocultură cu antibiogramă constituie tratamentul de bază. (vezi subcapitolul "Principii de tratament ITU" şi breviarul de terapie).

În mod obişnuit, se face tratament de atac de 7-10 zile, urmat apoi de tratament de întreţinere de până la 30 de zile. În funcţie de factorii favorizanţi ai PNA, se poate continua cu 1/3 din doza terapeutică de antibiotic, administrată seara, încă 2 luni.

Nu se foloseşte asocierea de două antibiotice sau chimioterapice. În primele 7-10 zile se poate administra o chinolonă sau o cefalosporină urmată de o sulfamidă sau un antiseptic urinar pentru următoarea perioadă până la 1 lună. Se pot adăuga antitermice, sedative şi analgezice. Se repetă urocultura la sfârşitul tratamentului şi apoi lunar până la 6 luni.

Este obligatoriu tratamentul asociat al afecţiunilor inflamatorii genitale şi/sau al afecţiunilor digestive.

(3) Tratamentul biologic - autovaccin sau urovaxom (capsule de 6 mg ce conţin extract liofilizat de E. Coli), 1 cp la 10 zile; este un tratament adjuvant, administrabil după remisiunea fenomenelor toxice. Eficacitate - nulă.

(4) Tratamentul chirurgical (dezobstrucţia căii urinare sau eradicarea cauzelor obstructive extraurinare, cel mai frecvent genitale).

b. Forma medie impune:

- internarea obligatorie în spital;
- tratamentul cu antibiotice, în special injectabile, foloseşte şi alte grupe sau asocieri de antibiotice. (vezi breviar de terapie).

c. Forma severă prezintă, pe lângă principiile generale de la forma precedentă, următoarele particularităţi:

- impune administrarea în perfuzii, la 6-8 ore, a antibioticelor (de regulă combinaţie de două sau chiar trei antibiotice).
- tratamentul este ghidat după valorile ureei şi ale creatininei, ale clearance-ului creatininei. Una din combinaţiile folosite până la sosirea antibiogramei este gentamicină (160 mg/zi) cu carbenicilină (8-10 g/zi) şi metronidazol (2g/zi);
- când se adaugă şocul toxico-septic (urosepsisul) se recomandă:
- monitorizarea urinei (uneori cateter suprapubian), a constantele bioumorale, a eventualelor colecţii purulente;
- cateter pentru măsurarea presiunii venoase centrale (vena cavă superioară);
- cateter Swan Ganz (pentru presiunea din artera pulmonară);
- antibioterapie forte (i.v., asociere de 2-3 antibiotice cu spectru complementar);
- hidratare parenterală;
- corticoizi în cantitate mare (1-2 g/zi);
- agenţi vasoactivi (dopamina, izoproterenol, norepinefrină);
- se asigură suportul organelor ţintă:
  - plămân - protezare respiratorie;
  - inimă - susţinere medicamentoasă cardio-vasculară;
  - rinichi - dializă;
  - se combate CID;
- tratamentul chirurgical de drenaj sau de dezobstrucţie.

d. Tratamentul PNA la gravide

Pe lângă măsurile igienico-dietetice descrise la formele anterioare, se folosesc antibiotice permise în sarcină: ampicilină, oxacilină, penicilină G, eritromicină.

Sunt de evitat: chinolonele, negramul, pipramul, sulfamidele, aminoglicozidele. Contraindicate sunt tetraciclinele, cloramfenicolul, biseptolul (efect teratogen).

Evoluţia: în general favorabilă; uneori poate persista evoluţia subclinică către recidivă sau cronicizare, datorită germenilor care rămân în medulară.

G. PERINEFRITA

1. Se descriu 3 **forme histopatologice** de perinefrită:

- scleroasă;
- sclerolipomatoasă;
- supurativă: localizată (abces) sau difuză (flegmon).

Flegmonul are evoluţie gravă, diseminată şi se întâlneşte la indivizii taraţi.

2. Etiopatogenie

Perinefrita poate fi:

- Primitivă prin însămânţare directă în grăsimea perirenală (formă foarte rară), pe cale hematogenă.
- Secundară unei:

- pionefrite de vecinătate prin efracţia unui abces;
- pionefroze de vecinătate;
- pielonefrite de vecinătate prin mecanism limfatic;
- lombotomii.

3. Se descriu 4 **forme clinice** de perinefrită:

- Abces polar superior: cu semne toracice (durere la bază, submatitate, reacţie pleurală; radioscopia evidenţiază hemidiafragm imobil);

- Abces polar inferior: cu împăstarea flancului, psoită (flexia coapsei pe bazin cu rotaţie externă datorate contracţiei psoasului);

- Abces retrorenal: cu semne parietale (regiunea lombară împăstată cu contractura musculaturii, edem cutanat şi hiperestezie);

- Abces prerenal: cu semne peritoneale (se confundă cu simptomatologia de abdomen acut).

4. Paraclinic

Radiografia renală simplă: dispariţia marginii psoasului, umbră renală neevidenţiabilă, diafragm ascensionat.

UIV: semne pielocaliceale ce sugerează pionefrita.

Ecografia evidenţiază colecţia perirenală. Se poate folosi şi pentru ghidarea puncţiei evacuatoare.

Tomografia computerizată vizualizează colecţia perirenală, întinderea ei şi legăturile cu organele vecine.

5. Tratament

Este chirurgical, de drenaj al colecţiei supurative perirenale. În abcesele mari, cu multiple expansiuni neomogene la ecografie, puncţia ecoghidată nu este eficientă. Lombotomia de drenaj (chiar sub ghidaj ecografic, realizând o incizie minimă) are cele mai bune rezultate, având avantajul de a constata starea rinichiului şi, după caz, de a impune sau nu nefrectomia.

H. PIONEFRITA

1. Definiţie

Este o infecţie supurativă a parenchimului renal, fiind frecvent o metastază - pe cale hematogenă - a unui focar stafilococic cutanat, dentar, bucofaringian.

În parenchim se găsesc emboli supurativi care generează:

- abcese mici cu localizare în corticală, subcapsular sau diseminate în tot parenchimul renal (forma miliară);

- abcesul mare, prin confluarea celor mici (antrax renal sau furuncul renal).

2. Simptomatologia este reprezentată de triada:

- febră persistentă de tip septic;

- dureri lombare cu iradiere anterioară şi descendentă;

- urină limpede.

3. Paraclinic se constată:

- Umoral: leucocitoză; sumarul de urină normal; urocultura sterilă;

- Ecografia pune în evidenţă abcesul şi ghidează percutan puncţia acestuia (se drenează cu tub de silastic subţire; se pot efectua astfel spălături cu antibiotice până la sterilizare). Este explorarea imagistică de elecţie.

- Urografia arată rinichi mărit de volum, umbră ştearsă (fără semne caracteristice), calice amputate, răsfirate; în abcesul mare polar inferior, ureterul este împins către linia mediană;

- Scintigrafia renală (cu ^{67}Ga) arată zone slab funcţionale (localizarea trasorului în focarele supurative);

- Tomografia computerizată poate localiza abcesele renale cu dimensiuni peste 0,5 cm.

- Arteriografia - are indicaţii din ce în ce mai limitate (utilă pentru diagnosticul diferenţial cu tumorile renale).

4. Tratamentul

Depinde de forma clinică:

a. Abcesele mici diseminate - tratament medical şi chirurgical.

Tratamentul medical cuprinde aceleaşi principii de tratament ca în cazul pielonefritei.

Tratamentul chirurgical (decapsularea renală) nu mai are decât valoare istorică.

b. Abcesele medii necomplicate (parenchimul rămâne normal) beneficiază de puncţie percutană ghidată ecografic, cu montarea unui cateter, aspirarea conţinutului şi spălături cu antibiotice.

c. Abcesele mari - puncţie percutană (modern se indică chirurgie percutană de drenaj şi/sau rezecţie) sau nefrectomie parţială polară (superioară sau inferioară) sau nefrectomie totală (atunci când este compromis mai mult de 75% din parenchim).

INFECŢII SPECIFICE ALE TRACTULUI URINAR

A. CANDIDOZA

Vezica urinară şi aparatul urinar superior sunt foarte susceptibile la infecţiile fungice.

1. Clinic: simptomatologie în funcţie de localizare.

2. Paraclinic: microscopia optică evidenţiază miceliile în urină. UIV: leziuni în funcţie de localizare, relativ nespecifice.

3. Tratamentul se bazează pe:

- alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu (până la un pH de 7,5).
- Flucitozină 100 mg/kg/zi sau 600 mg i.v. în forme severe de candidoze sistemice. Se poate utiliza şi Ketoconazol 200-400 mg/zi, 2-3 săptămâni.

Amfotericina B necesită administrare parenterală şi este nefrotoxică.

B. ACTINOMICOZA

1. Definiţie: boală cronică granulomatoasă cu fibroză marcată şi fistule spontane. Rareori boala poate afecta rinichii, vezica urinară şi testicului prin invazie hematogenă de la un focar primar. Pielea penisului şi a scrotului este afectată prin eventuale leziuni superficiale locale. Vezica urinară poate fi lezată prin extensie directă de la apendice sau de la trompele uterine.

2. Etiologie: Actinomyces Israelii.

3. Clinic nu se evidenţiază elemente semnificative caracteristice; frecvent simptomatologie săracă de ITU persistentă.

4. Paraclinic se pot sintetiza următoarele aspecte:

- microscopia optică evidenţiază corpi galbeni ca granulele de sulf ce apar şi în urină; sunt patognomonici;
- culturile pun diagnosticul de certitudine;
- urografia poate fi similară tuberculozei (calice erodate) sau similară tumorilor (leziune înlocuitoare de spaţiu).

5. Tratamentul apelează la:

- Penicilina G, 10-20 mil.UI/zi, parenteral, 4-6 săptămâni, apoi Penicilină V, oral, timp îndelungat (circa 2-3 luni);
- în infecţii secundare se poate asocia Streptomicina, 1 g/zi, 10-14 zile;
- drenajul chirurgical sau exereză a organului afectat, distrus morfo-funcţional.

C. SCHISTOSTOMIAZA

1. Etiologia este reprezentată de Schistosoma mansoni, japonicum şi haematobium.

2. Condiţii de apariţie: afectează aparatul urogenital (ureterele, vezica urinară, prostata, veziculele seminale şi uretra). Omul este infectat de larvă (furcocercar) care trăieşte în apa infectată din canale, câmpuri irigate. Larva îşi pierde coada, pătrunde sub piele şi se transformă în schistosomule care generează reacţii alergice cutanate. Ulterior intră în circulaţia generală prin limfatice şi venele periferice, ajungând la plămâni cu apariţia pneumoniei, apoi intră în circulaţia generală pătrunzând în plexul vezicoprostatic, unde se maturează.

3. Mecanismul patogenic constă din pătrunderea ouălor vii în uroteliu printr-un proces de histoliză, eliminarea în vezica urinară, apoi prin urină.

Conţinutul ouălor şi moartea lor în organism generează reacţii locale severe (infiltrat monocitar cu eozinofile şi celule gigante ce pot forma tuberculi, noduli şi polipi). Ulterior apare fibroza ţesutului ce duce la micşorarea capacităţii vezicale şi la apariţia stricturilor uretrale.

4. Histopatologie: fibroză şi depozite subepiteliale de ouă (duc la ulceraţii); metaplazie epitelială şi carcinom scuamos; leziuni inflamatorii secundare ITU; ouăle moarte se pot impregna cu săruri de calciu, generând calcificări subepiteliale localizate la nivelul ureterului, vezicii urinare şi veziculelor seminale.

5. Clinic - aspecte particulare: reacţii alergice cu hiperemie cutanată mai intensă la prima infecţie; cefalee, astenie, malaise; când ouăle încep să fie eliminate din vezică apare hematuria terminală, uşor dureroasă; simptome vezico-uretrale: polachiurie, dureri supra-pubiene, uretralgii, hematurie totală cu intensificare terminală, piurie; lombalgie prin reflux vezico-uretero-renal sau litiază secundară reno-ureterală; localizarea renală poate duce la apariţia febrei, iar în stadii avansate - uremie.

Tardiv pot apărea: fibroza glandului, stricturi uretrale, fistule, fibroză perineală sau prostatică.

6. Paraclinic: leucocitoză cu eozinofilie, anemie hipocromă normocitară; analiza urinei poate pune în evidenţă ouăle, hematii, bacterii, piocite, uneori celule scuamoase maligne; producţia de anticorpi împotriva antigenelor trematodului se manifestă ca o hipergammaglobulinemie; RRS poate evidenţia opacifieri renale, ureterale, vezicale (litiază secundară); UIV poate decela o funcţie renală normală sau diminuată cu grade variate de hidronefroză, cu uretere dilatate sau tortuoase, stenoze ureterale; uretrografia retrogradă poate decela stricturi uretrale;

- cistografia intramicţională pune în evidenţă refluxul vezico-uretero-renal; cistoscopia obiectivează tuberculi cu zonă hiperemică în jur, tuberculi vechi calcificaţi, polipi, ulceraţii cronice, calculi vezicali, leziuni maligne asociate, stenoza orificiilor ureterale, trigon asimetric.

7. Tratamentul este reprezentat de:

a. Măsuri generale

- antibiotice şi antiseptice urinare cu spectru larg.
- tratament general de susţinere: fier, vitamine, dietă hipercalorică.

b. Tratament medical

- Praziquantel 20 mg/kg x 3 ori/zi, oral, o zi; este eficace pe toate speciile de Schistostoma.
- Metrifonate 7,5-10 mg/kg, repetat la 2 săptămâni în 2 cure; este medicamentul de elecţie pentru Schistosoma haematobium.

- Oxamniquine 12-15 mg/kg o dată. Reprezintă tratamentul de elecţie pentru Schistosoma mansoni.

- Niridazole 25 mg/kg/zi, 7 zile. Este eficace pe Schistosoma mansoni şi Schistosoma haematobium. Efectele adverse constau în: greaţă, vomă, anorexie, cefalee, suprimarea temporară a spermatogenezei.

Tratamentul complicaţiilor

- stricturile ureterale juxtavezicale necesită rezecţia segmentului stenozat cu reimplantare antireflux uretero-vezicală (ureteroneocistostomie);

- carcinomul cu celule scuamoase (uneori asociat) necesită cistectomie totală.

D. FILARIOZA

1. Etiologia filariozei este reprezentată de Wucherelia bancrofti (nematod cilindric ce paraziteză limfaticele umane, unde femela elimină microfilariile care apar în sângele periferic mai ales noaptea). Gazda intermediară este ţânţarul care se infestează cu microfilarii; ele se transformă în larve care se vor maturiza în organismul uman.

2. Histopatologia este caracteristică:

- nematodul obstruează limfaticele ducând la limfangite şi limfadenite;
- tardiv, limfaticele se fibrozează şi apare reacţia reticuloendotelială.

3. Clinica filariozei: limfadenite recurente şi limfangite însoţite de stare febrilă; inflamaţia epididimului, testiculelor, scrotului, cordonului spermatic; hidrocel secundar; în cazuri grave: obstrucţia canalelor limfatice mari cu chilurie şi elefantiazis, grade variate de elefantiazis dureros al scrotului şi extremităţilor cu limfadenopatie.

4. Paraclinic: chilurie, hipoproteinemie şi inversarea raportului albumine/globuline, eozinofilie marcată în stadiile iniţiale, decelarea microfilariilor în sânge.

La cistoscopie, după o masă bogată în grăsimi, se poate observa urina lăptoasă prin orificiile ureterale. Radiologia, urografia şi limfografia pot obiectiva conexiunile reno-limfatice la pacienţii cu chilurie.

5. Tratamentul filariozei este reprezentat de:

- **Măsuri generale:** scoaterea pacienţilor infectaţi din zonele endemice.
- **Măsuri specifice:**

- Dietilcarbamazină 2 mg/kg, de 3 ori/zi, oral timp de 12 zile. Trebuie precizat că acest medicament este toxic şi distruge doar microfilariile, nu şi microorganismele adulte;

- antibiotice pentru controlul infecţiei urinare secundare.

- **Măsuri chirurgicale:** drenajul sau excizia chirurgicală a elefantiazisului genital extern.

- **Tratamentul chiluriei:** irigaţia pelvisului renal cu soluţie de nitrat de argint 2%; se poate tenta decapsulare renală cu rezecţia concomitentă a limfaticelor renale.

E. ECHINOCOCOZA (BOALA HIDATICĂ)

1. Etiologia chistului hidatic este tributară Echinococcusului. Este un microorganism care trăieşte în tractul intestinal al carnivorelor. Ouăle sunt înghiţite de oi, pisici, porci şi ocazional de om. Larvele disemineză în organism, mai ales în ficat şi rinichi. Chistul hepatic rupt în peritoneu face ca scolecşii să însămânţeze cavitatea peritoneală cu localizări multiple.

2. Clinica este reprezentată de:

- chistul renal închis (asimptomatic);
- chistul renal deschis în pelvis (poate produce colică renală);
- cistita poate uneori să fie manifestarea clinică iniţială.

3. Paraclinic

- *RRS:* eventuale calcificări în peretele chistului;

- UIV: modificări tipice de leziune înlocuitoare de spaţiu;
- ecografia şi tomografia computerizată relevă natura chistică a leziunii înlocuitoare de spaţiu, cu calcificări în peretele chistului.

• Serologic, pentru precizarea diagnosticului se pot efectua:
- imunelectroforeza şi hemaglutinarea indirectă;
- IDR-ul Cassoni (frecvent este însă neconcludent).

Chistul retroperitoneal (perivezical) dă semne de cistită sau retenţie acută de urină; dacă se rupe în vezică poate să producă hidaturie.

4. Tratamentul, în funcţie de stadiul şi localizarea chistului hidatic cu interesarea organelor aparatului urogenital, este reprezentat de:
- nefrectomie (în localizarea renală);
- excizie parţială sau drenaj prelungit (în chistul cu localizare perivezicală);
- nu se recomandă aspiraţia chistului (risc de efracţie);
- marsupializare şi chiuretaj (pentru chistul retroperitoneal).

F. TRICHOMONIAZA

1. Etiologia este reprezentată de Trichomonas vaginalis (flagelat). Această parazitoză are o prevalenţă crescută la bărbaţi şi femei între 15-40 de ani.

Germenele se transmite exclusiv pe cale sexuală. Microorganismul poate produce, în ordinea frecvenţei, uretrită, balanită, epididimită, prostatită, pielonefrite, rar infertilitate, stricturi uretrale. Multe infecţii sunt asimptomatice, caz în care bărbatul este doar vectorul care transmite boala la femeie.

2. Clinica trichomoniazei este dominată de scurgeri uretrale; pentru diagnostic, acestea se amestecă cu 1-2 ml ser fiziologic şi se studiază la microscopul optic, direct.

3. Diagnosticul pozitiv se face prin culturi pe medii lichide şi semisolide.

4. Tratamentul se bazează în principal pe Metronidazol (Flagyl), 2 g oral, doză unică, atât la pacient, cât şi la partener(ă). Tratamentul de întreţinere este reprezentat de Metronidazol 3 cp/zi (750 mg), timp de 10-14 zile. Se poate folosi şi Fasigyn, în doze de 4 tablete într-o singură priză, repetată la 48 de ore. Vindecarea poate fi astfel obţinută în circa 80-95 % din cazuri.

G. MANIFESTĂRI NEFROLOGICE ALE INFECŢIEI HIV

1. Generalităţi

Bolnavii cu SIDA prezintă un risc crescut de infecţii oportuniste, incluzând infecţii ale tractului urinar, infecţii genitale, tuberculoza şi bolile transmise pe cale sexuală. Infecţiile sistemului nervos central datorate HIV pot produce disfuncţii neuro-urologice. Infertilitatea şi tulburările sexuale reprezintă alte consecinţe frecvente ale acestei infecţii virale.

2. Infecţiile urinare sunt relativ rare (circa 10% dintre bolnavi). Episoadele de bacteriurie sunt proporţionale cu scăderea limfocitelor CD4+. Germenii mai frecvent întâlniţi sunt: Escherichia Coli, Klebsiella, fiind prezenţi şi Candida, Salmonella, Serrattia sau citomegalovirusul.

3. Afectarea veziculelor seminale şi a prostatei

Orhiepididimita este foarte frecventă la bolnavii sero-pozitivi, fiind de cele mai multe ori rezistentă la tratament, cu evoluţie către abcedare, necesitând orhiectomie. Prostatita şi abcesele prostatice sunt frecvente la bolnavii cu SIDA. Au fost izolate microorganisme mai puţin frecvente la aceşti bolnavi: Haemophillus parainfluenzae, Hystoplasma capsulatum, Criptococcus.

4. Infecţiile oportuniste fungice cu Candida, Torulopsis, Aspergillus, Cryptococcus, Hystoplasma şi Coccidioides sunt frecvent letale, chiar cu tratament adecvat. Profilaxia îndelungată poate creşte rata supravieţuirilor. Antifungicele pe cale generală sunt utilizate cu rezultate bune: Amfotericină B, Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol. Calea de transmisie renală este cel mai frecvent hematogenă (focar în tractul gastro-intestinal sau la nivelul unui cateter venos), dar poate fi şi canaliculară. **Pielonefrita fungică** se caracterizează prin abcese multiple la nivelul cortexului renal, necroză papilară. **Uropatia obstructivă** este caracterizată prin prezenţa unor mase fungice. Nefrostomia percutană face posibilă administrarea locală de Amfotericină B în doze mari, evitând toxicitatea sistemică deosebită a drogului.

Afectarea renală în aspergiloză este prezentă în 15% din cazuri. Tratament: Amfotericină şi Ketoconazol.

Criptococoza, de obicei limitată la nivel pulmonar, poate disemina în special în sistemul nervos central; interesarea renală este foarte frecventă (50%). S-au mai descris localizări prostatice la 25% din bolnavi.

5. Tuberculoza uro-genitală este frecventă la bolnavii cu SIDA. Manifestările extrapulmonare sunt prezente la circa 70% din bolnavi. În ciuda extinderii rapide a bolii datorită imunodepresiei, răspunde la tratamentul clasic. Mycobacterium avium complex induce la bolnavii cu SIDA un sindrom de tuberculoză comună, a cărui manifestare pulmonară este mai puţin evidentă, dar la care diseminarea este mai dramatică, asociată cu manifestări sistemice intense.

6. Bolile cu transmisie sexuală sunt proporţionale cu frecvenţa existenţei infecţiei cu HIV. Prezenţa ulceraţiilor genitale reprezintă un important factor de risc al posibilităţii contactării HIV (riscul este de 30 de ori mai mare faţă de populaţia sănătoasă). Există descrisă o asociere aparte cu: sifilisul, condiloma acuminata, molluscum contagiosum, herpesul genital, balanitele fungice, infecţiile cu trichomonas sau gonoreea.

7. Hematuria microscopică este frecvent întâlnită la bolnavii cu SIDA (în multe cazuri această posibilă etiologie nu este luată în consideraţie). De când a început să fie studiată infecţia HIV cu implicaţii genito-urinare, în Africa a fost descrisă o nouă cistită interstiţială. Aspectul clinic implică prezenţa hematuriei micro- şi macroscopice, polachiurie dureroasă, dureri pelvine persistente. La cistoscopie se constată o mucoasă uniform congestionată fără ulceraţii sau micşorarea capacităţii vezicale (histopatologic aspect de "interstitial cystitis like" fără mast-cells).

8. Manifestări neuro-urologice

Afectarea sistemului nervos central prin diseminarea infecţiei HIV poate determina apariţia hipo- sau areflexiei vezicale, rezultatul fiind fie retenţia de urină, fie incontinenţa urinară, fie dissinergia vezico-sfincteriană. Cateterizarea intermitentă poate fi o soluţie, precum şi utilizarea agenţilor anticolinergici sau a alfa-blocanţilor.

H. TUBERCULOZA UROGENITALĂ

1. Etiopatogenie

Tuberculoza urogenitală reprezintă difuzarea infecţiei tuberculoase în întreg aparatul urogenital. Se descriu două stadii:

- de maturizare: parenchim renal, parenchim prostatic, parenchim uterin;
- de difuziune şi amplificare: căi excretorii - calice - meat uretral, genital, canale ejaculatoare, testicul.

Este o infecţie specifică şi cuprinde totalitatea leziunilor tuberculoase localizate la nivelul aparatelor urinar şi genital, masculin şi feminin.

- **Agentul etiologic** este reprezentat de Mycobacterium tuberculosis.

- **Tipuri patogene pentru om** Mycobacterium tuberculosis hominis
  Mycobacterium tuberculosis bovis (bovin)
  Mycobacterium tuberculosis avium (al păsărilor)
  Mycobacterium tuberculosis muris (al şoarecilor)

a. Infecţia tuberculoasă poate pătrunde în organism prin următoarele **porţi de intrare:**

- respiratorie: prin aerul bacilifer inspirat (95%);
- digestivă: în special la cei care ingeră lapte nefiert de la vaci tuberculoase (3%);
- cutanată: în special la cei care lucrează în laboratoare cu bacili tuberculoşi (1,5%);
- genitală (extrem de rară, incert demonstrată).

Pe cale sanguină se produc diseminări bacilare - bacilemie. Afectarea organelor se produce în ordinea următoare: meninge (primul), pleură, peritoneu, ganglioni (adenopatie tuberculoasă), osteoartrite (morbul lui Pott), iar tardiv apar modificări oculare, suprarenale, renale şi genitale. Perioada de inoculare variază între 2 şi 20 de ani. Inocularea renală este totdeauna bilaterală, dar boala se manifestă unilateral.

b. Mecanismul intim al infecţiei tuberculoase

Bacilii Koch trec prin glomerul lăsându-l intact (nu există glomerulită tuberculoasă), apoi afectează tubul contort proximal, determinând foliculi TBC (leziune microscopică). Foliculul reprezintă reacţia celulară la prezenţa bacilului tuberculos şi este format din 3 straturi concentrice:

- în centru, celulele gigante Langhans, multinucleate, bazofile, care conţin în protoplasmă bacili acid-alcoolo-rezistenţi;
- în jurul acestora, celule epitelioide ce iau naştere din sistemul reticulo-endotelial (macrofage);
- la periferie, celule mononucleate (monocite, limfocite).

Această leziune poate evolua diferit spre:

- vindecare spontană prin fibroză, hialinoză, calcifiere;
- granulaţii care reprezintă primele leziuni macroscopice, caracteristice tuberculozei miliare (localizată în corticală şi subcorticală);
- tuberculi (diferite mărimi) care pot fi cruzi, închistaţi sau cazeificaţi;
- cavernă.

- Tuberculii cazeificaţi prin efracţia peretelui tubului contort proximal pot determina eliminarea cazeumului în lumen şi apoi până la nivelul tubilor colectori Bellini. La acest nivel apar leziuni minore ulcerative care apoi se extind în "pată de ulei" la calice (area cribrosa), unde pot apărea ulterior ulceraţii cu necroza întregii piramide. Această fază este asimptomatică, fiind numită **faza parenchimatoasă** (închisă) sau **faza de infiltraţie corticală.** Evoluţia acesteia este spre vindecare sau spre formă agresivă (atunci boala se unilateralizează). Evoluţia poate dura ani de zile până la apariţia semnelor clinice.

- Primul semn al tuberculozei urinare este eliminarea intermitentă de bacili Koch prin urină. Odată cu acest semn începe **faza excretorie** (deschisă), care constă în difuzarea infecţiei bacilare spre calicele renale, bazinet, uretere, vezică urinară, uretră, prostată, vezicule seminale, epididim, conform principiului lui Cayla: descendent cu

fluxul urinar şi ascendent cu fluxul spermatic (la nivelul răscrucii urogenitale reprezentată de prostată). Tuberculoza genitală poate apărea şi direct în faza de bacilemie.

c. Concluzii: TBC renală este secundară celei pulmonare (niciodată rinichiul nu este poartă de intrare); însămânţarea este hematogenă bilaterală şi apoi se unilateralizează; leziunea se întinde în parenchim ca pata de ulei spre căile excretorii; există o unitate patogenică între tuberculoza renală şi cea genitală.

Tuberculoza urogenitală este foarte gravă datorită faptului că ea distruge ţesutul renal sau calea urinară prin:

- necroză cu cazeificare;
- reconstrucţie locală (reprezentată de scleroză, calcificare).

d. Calea de răspândire a leziunilor tuberculoase în aparatul urogenital poate fi:

- hematogenă;
- canaliculară (prin contiguitate);
- limfatică (submucoasă).

2. Evoluţia tuberculozei renale - cuprinde 2 faze:

a. Faza parenchimatoasă închisă (Dossot) sau iniţială, care reprezintă debutul bolii, cu leziuni ale parenchimului care nu comunică cu calicele.

Manifestările clinice sunt minime: deficit ponderal, astenie, subfebrilitate, uneori proteinurie, iar bacilii Koch în urină şi piuria acidă sunt de cele mai multe ori absente (există şi fenomenul de eliminare a BK în urină chiar în această fază, proces numit expectoraţie nefronică Boeckel). Plecând de la această constatare Couvelaire a considerat că diagnosticul se poate pune şi pe prezenţa unui singur bacil Koch în urină!

b. Faza de tuberculoză renală deschisă apare atunci când leziunile iniţiale se deschid în calice şi determină debutul clinic al bolii. În această fază este prezent BK în urină şi piuria acidă.

Termenul de "fază iniţial chirurgicală" datează din perioada când tuberculostaticele nu erau cunoscute, practicându-se nefrectomia precoce ca unică modalitate terapeutică.

3. Infectarea pe cale hematogenă a aparatului urinar este bilaterală şi determină o dublă asimetrie:

- în acelaşi rinichi coexistă leziuni de vârste diferite (asimetrie diacronică);
- leziunile de vârstă diferită afectează ambii rinichi (asimetrie sincronă). Se poate vorbi de o adevărată asimetrie temporo-spaţială a leziunilor TBC în aparatul uro-genital.

În funcţie de această asimetrie se conduce terapia antituberculoasă, cunoscându-se şi tendinţa bolii de a se unilateraliza.

Tuberculoza urinară nu este o boală de organ, ci boală de aparat, afectând atât rinichiul, cât şi căile urinare şi/sau genitale. Bacilul tuberculos pătrunde la nivelul rinichiului, unde realizează leziunea pivot.

4. Leziuni tuberculoase la nivelul aparatului urinar şi genital masculin

a. Aspecte histopatologice şi anatomo-clinice

(1) Leziuni renale

Prin confluarea foliculilor tuberculoşi microscopici iau naştere **leziunile macroscopice** reprezentate de granulaţii şi tuberculi de diverse mărimi.

Secţiunea rinichiului afectat evidenţiază zone de scleroză, granulaţii sau tuberculoame reprezentate de tuberculi cruzi, necazeificaţi sau tuberculi calcificaţi şi caverne rezultate prin necroza de cazeificare (leziuni de vârstă diferită). Cavernele pot evolua spre: calcificare; fluidificare (caverna se transformă în pungă cu lichid clar cu densitate

mare de germeni); evacuare, determinând o cavitate restantă. Evoluţia tuberculozei renale poate determina transformarea rinichiului într-o pungă purulentă bacilară - aşa numita pionefroză tuberculoasă.

• **Rinichiul mastic** este o formă ulcero-cazeoasă în care parenchimul şi cavităţile sunt înlocuite de substanţa mastic, care este o masă amorfă, păstoasă, albicioasă, asemănătoare cu chitul, constituită din ţesuturi necrozate, leucocite alterate impregnate cu săruri fosfo-calcice.

• **Tuberculomul renal** este o formă de tuberculoză fibro-cazeoasă de dimensiuni variabile, localizată la unul din poli. În centru prezintă un conţinut cazeos, fiind înconjurat la periferie de o capsulă fibroasă densă care uneori poate fi multistratificată.

• **Procesele de fibroză şi scleroză** determină micşorarea dimensiunilor rinichiului cu alterarea parenchimului şi a funcţiei renale, apărând rinichiul sclero-atrofic tuberculos.

Pătrunderea BK în căile urinare la nivelul sistemului pielo-caliceal determină apariţia de: ulceraţii (ulceraţia papilo-caliceală este caracteristică); comunicări ale cavernelor cu calicele; dilataţii caliceale (hidrocalice) prin stenoze consecutive cicatrizării; amputaţia calicelor prin cicatrici stenozante până la obstrucţie totală; leziuni retractile ale bazinetului care determină un aspect ratatinat; reacţie a ţesutului conjunctiv grăsos, care în funcţie de localizare determină: perinefrită tuberculoasă - peripielită tuberculoasă - periureterită tuberculoasă.

(2) **Leziunile ureterale:** leziuni exsudative imprecis delimitate, cu aspect de inflamaţie nespecifică, granulaţii, ulceraţii. Evoluţia lor determină apariţia ureteritelor terminale juxtavezicale şi intramurale pe unul sau ambele uretere, stenoze bipolare în zona joncţiunii pielo-ureterale şi la nivelul ureterului terminal. Poate fi afectat ureterul în întregime, care apare ca un cordon gros cu lumen subţire, nefuncţional prin panureterită.

Stenozele ureterale multiple determină urografic apariţia ureterului moniliform segmentar sau pe toată lungimea. **Obstrucţia** consecutivă stenozei ureterale determină scleroatrofie renală sau pionefroză, impunând nefrectomia. În stadiile iniţiale ureterul poate fi paralizat de toxinele bacilare, evidenţiindu-se la UIV cu lumen larg pe tot traiectul, hipoton şi hipoperistaltic.

(3) **Leziunile vezicale** se obiectivează la examenul cistoscopic: leziuni exsudative cu aspect nespecific, dar cu topografie specifică (domul vezical, zonele din jurul orificiilor ureterale şi colul vezical) acolo unde contactul urinii bacilifere cu mucoasa vezicală este mai prelungit; granulaţii tuberculoase; ulceraţii; alte leziuni nespecifice: sufuziuni sanguine, pseudopolipi inflamatori, incrustaţii calcare.

Leziunile prezintă **localizări de elecţie** în zonele periorificiale, la nivelul calotei şi colului vezical. Procesul inflamator specific realizează prinderea succesivă a straturilor peretelui vezical, segmentar sau în totalitate, determinând modificarea formei vezicii şi diminuarea capacităţii acesteia. Iniţial, contracţia spastică a detrusorului datorită leziunilor mucoasei duce la scăderea volumului vezicii, care apare rotundă pe cistografie. Ulterior, apare **asimetria vezicii** prin retracţie scleroasă de partea bolnavă, datorită miozitei tuberculoase parcelare (cistită parţială).

Extinderea procesului de sclerozăă la nivelul întregii vezici duce la apariţia **vezicii mici tuberculoase.**

Stenozele la nivelul colului vezical determină apariţia unei vezici de dimensiuni mari. Când leziunea prinde ureterul terminal şi retractă cornul vezical apare **vezica "în crosă de hochei".** Apariţia încrustaţiilor calcare în peretele vezical determină **vezica**

marmorată. Procesul sclerogen reparator la nivelul ureterului terminal determină fie stenoza acestuia, fie întredeschiderea lui, favorizând refluxul vezico-ureteral.

(4) Alte leziuni

- prostatice;
- ale veziculelor seminale şi canalelor deferente;
- ale epididimului;
- testiculare;
- uretrale.

b. Manifestarea clinică a tuberculozei urinare şi genitale masculine

Manifestările clinice în tuberculoza urogenitală variază în funcţie de fază (parenchimatoasă - închisă sau deschisă) şi cuprinde manifestări generale şi locale. Tuberculoza urogenitală poate fi suspectată clinic în următoarele situaţii: hematurie microscopică sau macroscopică; cistită cronică rebelă la tratament; identificarea piuriei acide amicrobiene; epididimită bilaterală "în balanţă"; indurarea prostatei sau apariţia de noduli prostatici; îngroşarea uneia sau a ambelor vezicule seminale; deferentită cronică (deferent moniliform).

• **În faza de debut real a tuberculozei,** simptomatologia urinară este nulă sau foarte discretă. Anamneza relevă, în unele cazuri, prezenţa tuberculozei pulmonare în antecedente.

Sunt prezente **simptomele generale** ale impregnaţiei bacilare: astenie, inapetenţă, scădere ponderală, subfebrilitate, transpiraţii nocturne, scăderea randamentului fizic şi intelectual, uşoară jenă lombară. Urina nu este modificată. Foarte rar poate apărea proteinurie (necaracteristică tuberculozei), iar frotiul şi inocularea pe medii speciale de cultură sau cobai nu evidenţiază bacilul Koch.

Sindromul umoral constă în apariţia leucocitozei cu limfocitoză, monocite crescute, VSH crescută, modificarea imunoelectroforezei şi IDR pozitiv la tuberculină.

Examenul repetat al sedimentului urinar poate arăta intermitent leucociturie şi/sau hematurie microscopică într-o urină acidă. În mod excepţional poate fi evidenţiat bacilul Koch în urină (trecerea tuberculozei renale din faza închisă - parenchimatoasă în fază deschisă).

• **În tuberculoza renală deschisă în căile excretorii,** care constituie faza de debut clinic al bolii, pe lângă manifestările generale, apar şi modificări locale la nivelul aparatului urinar exprimate clinic.

Manifestările specifice constau în: polachiurie predominant nocturnă, chinuitoare, cu frecvenţă crescută, simulând incontinenţa urinară; durere hipogastrică premicţională datorită vezicii inflamate, ulcerate, care se contractă dureros la cantităţi mici de urină; dureri micţionale şi postmicţionale cu caracter de arsură de-a lungul tractului uretral; dureri lombare; piuria acidă amicrobiană; hematuria microscopică şi rar macroscopică corespunde leziunilor active. Apariţia hematuriei totale iniţiale - "hemoptizia renală de debut" - asociată cu evidenţierea bacilului în urină stabileşte diagnosticul; baciluria urmată de evidenţierea agentului patogen pe frotiu, mediu de cultură sau inocularea la cobai reprezintă elementul esenţial în diagnosticul pozitiv al tuberculozei; proteinuria poate constitui un semn precoce de tuberculoză renală. **Piuria cu pH acid al urinei** este un element caracteristic datorat faptului că bacilul Koch menţine pH-ul acid prin consumul de cationi în metabolismul propriu.

Diagnosticul de certitudine al tuberculozei urinare se afirmă numai după evidenţierea BK pe mediu de cultură specific.

5. Forme clinice ale tuberculozei renale deschise

a. Cistită TBC - responsabilă de 75% din manifestările clinice: piurie moderată; urină palidă, mată, luciul pierdut, piocite degradate, reacţie acidă, albuminurie, floră aerobă pentru medii obişnuite; polachiurie (prin spasm şi iritrare a detrusorului): diurnă şi nocturnă; nicturie; dureri hipogastrice, nu foarte intense; tenesme vezicale.

b. Forma hematurică (microscopică întotdeauna): totală sau iniţială (debutul TBC), hemoptizie renală Boeckel - în faza parenchimatoasă; piohematurie (de obicei); uneori e violentă (masivă).

c. Forma cu albuminurie apare când predomină infiltratele cazeoase. Poate fi un semn precoce.

d. Forma dureroasă: prin distensie, hiperpresiune; dureri lombare continue; uneori aspect de colică renală.

e. Forma pseudotumorală: rinichi mare; infiltraţia TBC devine şi perirenală; aderentă, dureroasă.

f. Forma febrilă cu febră, frisoane, piurie, urină tulbure, debit mare urinar.

g. Forma pionefrotică cu distrugere generală a căilor, parenchimului şi atmosferei perirenale.

h. Forme clinice asociate

- cu **litiaza** datorită aportului de calciu, care determină apariţia de concreţiuni calcare;
- cu **hipertensiune arterială.** Datorită compresiunii pe vasele mari se eliberează renină care va antrena creşterea tensiunii arteriale. HTA poate să mai apară şi din cauza leziunilor sechelare de scleroză sau lipomatoză preexistente, la care se asociază prezenţa tuberculozei. Micşorarea rinichiului datorată leziunilor tuberculoase duce şi ea la HTA renoprivă (fenomen Goldblatt intrarenal).
- cu **insuficienţă renală cronică** (uremie) tradusă prin distrugerea rinichiului de partea opusă prin stenoza orificiilor ureterale (boala orificiilor ureterale descrisă de Couvelaire ca fiind maladia orificială a vezicii mici tuberculoase).
- cu **anomalii:** rinichi în potcoavă, rinichi polichistic.

6. Investigaţii paraclinice

a. Examenele de laborator sunt reprezentate de:

- hemogramă - eventuala anemie din IRC; leucocitoză cu limfocitoză şi monocitoză;
- ureea şi creatinina serică sunt crescute în insuficienţa renală;
- VSH crescută;
- urocultură sterilă, dar uneori pot fi şi germeni asociaţi (în special colibacilul);
- **sumarul de urină:** pH acid; leucociturie micro- sau macroscopică; hematurie micro- sau macroscopică; proteinurie;
- **baciloscopia urinei,** a produselor patologice din fistula lombară şi perirenală, a lichidului din hidrocel cu coloraţie Ziehl Nielsen şi însămânţarea pe medii de cultură Löewenstein-Jensen. Aceasta trebuie repetată zilnic de cel puţin 3 ori deoarece eliminările de germeni sunt intermitente şi paucibacilare. Se utilizează urina de dimineaţă sau cea de 24 de ore colectată în vase sterile. Repetarea examenului este necesară în cazul piuriei acide, dacă bacilul Koch nu a fost depistat.

- **Evidenţierea bacilului Koch** se realizează prin mai multe metode:

- examenul microscopic al produsului patologic proaspăt recoltat cu coloraţie Ziehl-Nielsen, pe centrifugat de urină, lichid din hidrocel, puroi. Oferă diagnostic de orientare şi nu de certitudine;

- cultura pe medii speciale Löwenstein-Jensen, Petragnani, Ogawa, Duros, Youmans stabileşte diagnosticul de certitudine;

- inocularea la cobai este utilizată ca un examen complementar de certitudine. Astfel injectarea în:

- mamelă determină mastită tuberculoasă la 3 zile;
- ganglionii limfatici determină limfangită tuberculoasă la 7 zile;
- cavitatea peritoneală determină peritonită tuberculoasă la 40 zile.

Pentru o certitudine în diagnostic rezultatele trebuie urmărite cel puţin 6 luni.

b. Examenele imagistice sunt reprezentate de:

• **Radiografia renovezicală simplă** evidenţiază calcificările la nivelul aparatului urinar. Se pot evidenţia leziuni tuberculoase osoase (tuberculoză vertebrală), ganglionare (calcificări ganglionare). Pot apărea modificări de volum, formă şi contur ale rinichilor, evidenţiindu-se hidronefroza prin obstacol stenozant la nivelul joncţiunii ureteropielice sau ureterului sau rinichi unic scleroatrofic.

Transformarea cazeumului în mastic determină obiectivarea rinichiului mastic ca imagine semiradioopacă a ariei renale.

• **Urografia intravenoasă** apreciază funcţia renală prin intermediul secreţiei şi excreţiei renale a substanţei de contrast apreciate prin testul Ravassini (apariţia substanţei de contrast) şi Lichtenberg (intensitatea substanţei de contrast).

- în tuberculoza renală afectarea funcţiei secretorii este precoce, secreţia slabă unilaterală indicând leziuni ce afectează peste 1/3 din parenchimul renal;

- rinichiul nefuncţional urografic arată distrugerea parenchimului renal fie prin scleroatrofie, fie prin stenoză ureterală cu hidronefroză secundară. În acest caz, pentru precizarea diagnosticului sunt necesare pielografie descendentă sau ureteropielografie retrogradă dacă starea vezicii şi a ureterului permit;

- stenozele joncţiunii ureteropielice sau ale ureterului pot determina hidronefroză;

- afectarea tijei caliceale determină calicectazia cu calice dilatat "în petală de floare" sau "amforă" sau o stenoză a calicelui cu hidrocalicoză sau amputaţia acestuia (imagine de "floare ofilită");

- semnul radiologic incipient în tuberculoza urinară deschisă este ulceraţia papilară cu papila "în rozătură de molie". Calicele şi bazinetul pot avea contururi neregulate şi estompate datorită ulceraţiilor şi retracţiilor scleroase. Aspectul neomogen al calicelor şi bazinetului poate fi dat de prezenţa cazeumului;

- imaginea clasică "în floare de margaretă" apare când procesul de distrucţie a parenchimului este asociat cu stenoză incompletă de calice. Stenoza completă determină "calicele în spini";

- caverna deschisă apare ca o cavitate neregulată, estompată care comunică cu calicele;

- leziunile ureterului apar la urografie ca dilataţii deasupra stenozelor. Hidroureterul apare în stenoza joasă, iar în cazul stenozelor multiple - ureterul moniliform;

- cistografia urografică arată modificările vezicii tuberculoase. În scleroza de col vezica este mare, rotundă. Când mucoasa vezicală este iritată, apare vezica mică funcţională, cu contur crenelat;

- vezica poate apărea asimetrică datorită contracţiilor segmentare determinate de cistita segmentară, determinând semnul Freudenberg prin retracţia hemivezicii spre rinichiul bolnav;

- semnul Musiani sau vezica "în crosă" este determinat de ureterita retractilă ce tracţionează cornul vezical;

- poate apărea vezica mică tuberculoasă prin pancistita ce determină scăderea importantă a capacităţii vezicale sau vezica uretrală, observându-se vezica mică cu uretră posterioară dilatată pe clişeul micţional.

• **Uretrografia micţională** sau cea **retrogradă** obiectivează cavernele prostatice cu comunicări uretrale, stricturi şi dilataţii uretrale şi reflux al substanţei de contrast în canalele ejaculatorii spre veziculele seminale. **Deferento-veziculografia** obiectivează leziunile canalului deferent şi ale veziculelor seminale.

• **Scintigrama renală** este utilă în cazul rinichiului nefuncţional urografic pentru aprecierea funcţiei renale.

• **Tomografia computerizată** şi **rezonanţa magnetică** arată cavernele pline sau deterjate, tuberculoamele (diagnostic diferenţial cu tumorile renale polare), pionefroza, perinefritele etc.

• **Ecografia** obiectivează complicaţiile evolutive ale tuberculozei.

c. Investigaţii endoscopice

• **Cistoscopia** furnizează informaţii asupra leziunilor vezicale ale uroteliului care prin topografia şi aspectul lor sugerează diagnosticul de tuberculoză.

• **Uretroscopia** evidenţiază leziunile uretrale evolutive sau stricturile şi fistulele uretrale tuberculoase.

• **Uretero-pieloscopia** a intrat mai recent în explorarea endoscopică a tuberculozei urinare, dar a evidenţiat aceleaşi leziuni ca şi cele descrise anterior.

7. Tratamentul tuberculozei urogenitale

a. Tratamentul medical cuprinde măsuri terapeutice nespecifice şi specifice.

(1) Tratamentul nespecific constă în regim alimentar hipercaloric, vitaminizare, repaus fizic.

(2) Tratamentul specific este medicamentos şi constă în utilizarea unei scheme terapeutice care trebuie să respecte mai multe principii:

- se vor utiliza asociaţii chimioterapice pentru a întârzia rezistenţa BK la tuberculostatice;

- chimioterapicele vor fi alese în funcţie de sensibilitatea germenului;

- tratamentul va fi continuu şi prelungit şi în doze corespunzătoare deoarece se ştie că bacilii tuberculoşi se află atât extracelular, cât şi intracelular, multiplicarea lor este lentă, numărul lor este mai redus.

Medicamentele antituberculoase sunt reprezentate de:

• **Hidrazida acidului nicotinic (izoniazida)** are efect tuberculostatic şi tuberculocid, atacând atât formele intracelulare, cât şi pe cele extracelulare. Reacţiile adverse sunt reprezentate de polinevrite şi hepatotoxicitate. Se administrează în doză de 10 mg/kg/zi sub formă injectabilă în primele 30 de zile şi sub formă orală (cp de 50 sau 100 mg) pentru tratamentul de întreţinere. Prevenirea efectelor adverse se realizează prin administrare de vitamină B_6.

• **Rifampicina** (Sinerdol, Rifadine, Rimactane) este foarte activă faţă de mycobacterii şi are acţiune bactericidă, fiind activă asupra germenilor extra şi intracelulari. Efectele adverse sunt reprezentate de hepato şi nefrotoxicitate. Se administrează în doze de 600 mg/zi (1 cp are 150 mg). Administrarea intermitentă de Rifampicină poate determina formarea de anticorpi anti-rifampicină. La reluarea tratamentului este posibilă

apariţia fenomenelor imunoalergice de tip anafilactic, putând determina NTIA şi IRA.

- **Etambutolul** (Sural, Symtomen) are acţiune tuberculostatică atât faţă de germenii extra-, cât şi faţă de cei intracelulari. Este administrat în doză de 800-1200 mg/zi (1cp are 250 mg). Efectele adverse sunt reprezentate de nevrita optică şi hepatotoxicitate.

Această asociere Hidrazidă-Rifampicină-Etambutol este frecvent utilizată în tratamentul de atac.

- **Streptomicina** (Streptomycin) este un aminoglicozid cu acţiune tuberculostatică şi bactericidă. Este rar utilizat datorită inducerii vindecării cu scleroză şi a reacţiilor adverse reprezentate de ototoxicitate şi nefrotoxicitate. Se administrează injectabil i.m. în doză de 1 g/zi.

- **Pirazinamida** (Pirilene, Pyrafat): acţiune bactericidă; se administrează în doză de 1g/zi şi are ca reacţie adversă hepatotoxicitatea.

- **Cicloserină** (Cycloserine) este un antibiotic activ faţă de bacilul tuberculos prin alterarea peretelui bacterian. Se administrează rar deoarece are efecte toxice şi poate produce tulburări neuropsihice.

- **Alte tuberculostatice** mai rar utilizate: Acidul paraaminosalicilic, Capreomicina, Etionamida, Viomicina. Acestea sunt utilizāte în cāzul rezistenţei la medicamentele de primă linie.

Tratamentul tuberculozei renale la noi în ţară se întinde pe o durată de 2 ani şi are 3 etape:

- **tratament de atac** cu durata de 1- 3 luni, ce include asocierea Hidrazidă (în perfuzie în prima lună) - Rifampicină - Etambutol în regim 7/7;
- **tratament de întreţinere** ce durează 6 luni şi include asocierile Hidrazidă-Rifampicină, Hidrazidă-Etambutol, Hidrazidă-Streptomicină în regim 3/7 sau 2/7;
- **tratament de consolidare** cu durata de 3-6 luni şi care utilizează Hidrazida sau un alt chimioterapic antituberculos.

Există şi scheme scurte de 6, 9, 12 luni (Gow) utilizate în special în Anglia.

Criteriile de apreciere ale rezultatelor tratamentului chimioterapic sunt: ameliorarea stării generale a bolnavului; normalizarea hemogramei; scăderea VSH; scăderea leucocituriei; ameliorarea simptomelor urinare; baciloscopia urinei devine negativă după 3 luni de tratament; urografia arată regresia sau stabilizarea leziunilor.

În faza de întreţinere, aprecierea eficacităţii se realizează din 3 în 3 luni, iar în primul trimestru examenul sumar de urină se repetă lunar împreună cu baciloscopia urinii. Deoarece nu există vindecare anatomică a leziunilor şi pericolul recăderilor persistă, este necesar tratamentul de consolidare şi dispensarizarea ulterioară a bolnavului cel puţin 5 ani.

În leziunile reversibile poate fi utilizat cortizonul (20 mg/zi Prednison, timp de 30 zile), mai ales în miozitele tuberculoase (ureterale şi vezicale).

Examenul radiologic pentru aprecierea eficacităţii tratamentului se efectuează lunar în primul trimestru şi trimestrial în primul an.

b. Tratamentul chirurgical este complementar, depinde de gravitatea leziunilor şi este de competenţa urologiei.

8. Dispensarizarea bolnavilor este obligatorie, iar în primii 5 ani se fac reevaluări periodice. Administrarea de cortizon poate redeschide focare izolate de tuberculoză.

PRINCIPII DE TRATAMENT ALE UNEI ITU

Obiective: sterilizarea urinei + evitarea recăderilor sau reinfecţiilor = tratament antibiotic + corectarea leziunilor anatomice.

PRINCIPALII AGENŢI ANTIMICROBIENI DISPONIBILI PENTRU TRATAREA INFECŢIILOR URINARE

Denumire	Cale de adm.	Doză zilnică	Comentarii
ampicilină	p.o.	3g	indicaţii largi; risc de selecţie şi suprainfecţie cu germeni rezistenţi, în special Klebsiella.
pro-ampicilină	i.m./i.v.	3-6 g	PNA/PNC; eventual asociere cu aminoglicozide.
amoxicilină	p.o.	2-3 g	analog al ampicilinei p.o.
amoxicilină+ ac. clavulanic	i.m./i.v./p.o.	2-3 g	dezvoltă mai rar germeni rezistenţi.
penicilinaG	i.m.	2-4 mil.UI	infecţii urinare streptococice
carbenicilină	i.v.	9-15 g	produs de rezervă în ITU cu enterobacterii rezistente la ampicilină şi cefalosporine;
	i.v.	20-30 g	infecţii cu pseudomonas, în asociere cu aminoglicozide.
ticarcilină	i.v.	10-20 g	aceleaşi indicaţii ca şi carbenicilina.
cefalexină	p.o.	2-3 g	ITU joase (slab bactericidă).
cefradină	idem	idem	idem.
cefazolină	i.m./i.v.	1-4 g	germeni rezistenţi la ampicilină (monitorizarea funcţiei renale dacă se asociază cu aminoglicozidele).
cefotaximă	i.m./i.v.	2-4 g	activă pe numeroşi germeni Gram (-) multirezistenţi.
moxalactam	i.m./i.v.	idem	idem.
cefsulodină	i.m./i.v.	2-4 g	activă numai pe piocianic.
mezlocilină	i.m./i.v.	5-10 g	activă pe enterobacterii, pseudomonas, streptococi.
cefoperazonă	i.m./i.v.	2-4 g	idem.
gentamicină	i.m.	3-5 mg/kg	antibiotic de primă intenţie în infecţii cu piocianic, PN, infecţii cu germeni multirezistenţi; oto şi nefrotoxicitate.
tobramicina	i.m.	idem	idem.
dibekacina	i.m.	idem	idem.
amikacina	i.m.	0,5-1 g	de rezervă pentru bacterii rezistente la alte aminoglicozide; oto şi nefrotoxică.
doxiciclina	p.o.	200 mg	prostatite, sindrom uretral.
minociclina	p.o.	200 mg	idem.
colistin	i.m.	2-4 mil. U.	antibiotic de a 2-a alegere; spectru limitat la Pseudomonas Aeruginosa şi enterobacterii (excepţie Serratia şi Proteus); se poate asocia cu sulfamide, tetraciclină; toxic renal şi nervos.

eritromicină	p.o.	2-3 g	Utilizare limitată în ITU cu coci Gram (+) şi unele Gram (-) care nu fermentează (excepţie piocianic); de primă alegere în prostatite cu germeni sensibili.
nitrofurantoin	p.o.	300-500 mg	ITU joase; tratament profilactic al ITU recidivante, reinfecţii după termen scurt pe căi urinare normale; antagonism cu chinolonele.
Sulfamide			
- sulfametoxazol	p.o.	2-3 g	ITU joase, dezvoltă frecvent suşe rezistente
- TMP+sulfametoxazol		160/800 mg	Tratament de reluare sau profilactic (ITU joase recidivante prin reinfecţie). Tratament de elecţie în prostatite.
Chinolone			Indicaţii largi, terapeutice şi profilactice. Se poate asocia cu colistin şi aminoglicozide.
- acid nalidixic	p.o.	2-4 g	
- acid oxolinic	p.o.	2-4 g	
- pefloxacină	p.o./i.v.	800 mg	
- norfloxacină	p.o.	800 mg	
- ciprofloxacină	p.o.	1-1,5 g	
	i.v.	400 mg/zi	

• În ITU **asocierea** de antibiotice se foloseşte rar: infecţii severe în care se administrează antibiotice cu efect sinergic; infecţii mixte; infecţii cu piocianic.

• Antibioticele cu acţiune urinară trebuie să aibă anumite **calităţi:** active pe speciile bacteriene care dau de obicei ITU; eliminare sub formă activă în urină; atingerea de concentraţii suficient de mari în rinichi şi urină; active indiferent de modificările de pH, osmolaritate, compoziţie ionică a urinii; uneori sunt necesare modificări ale pH-ului urinar pentru a obţine un efect maxim (pH alcalin pentru aminoglicozide şi macrolide; pH acid pentru peniciline şi tetracicline); să ducă la selecţionarea unui număr minim de mutanţi rezistenţi în urină şi tubul digestiv (reinfecţiile pot avea punct de plecare în tubul digestiv); să poată fi administrat la gravide, uremici, vârstnici, pacienţi operaţi. Adaptarea posologiei în IRC.

• **Durata** tratamentului depinde de: localizarea ITU; leziunile asociate ale tractului urinar; gradul atingerii renale; boli asociate; reinfecţie/recădere.

Infecţiile superficiale, cum ar fi infecţia VU, pot fi tratate cu antibiotice care să atingă o concentraţie urinară înaltă, concentraţia serică a antibioticului fiind mai puţin importantă. Astfel, penicilina, care nu trebuie folosită în infecţiile urinare cu E.Coli sau Proteus la alt sediu decât tractul urinar inferior, poate fi folosită pentru eradicarea infecţiei VU cu aceste microorganisme; de asemenea tetraciclinele în doze care să atingă concentraţii mari în urină, dar nu neapărat şi în ser sau în ţesuturi, poate fi folosită pentru tratarea ITU joase cu bacili Gram (-) rezistenţi, cum ar fi P. aeruginosa.

• Infecţiile localizate în rinichi sau prostată necesită doze de antibiotice care să atingă concentraţii mari în ser, astfel încât acestea să poată ajunge în cantitate eficientă în ţesuturile profunde.

1. Tratament de 1 zi - ITU joase necomplicate la femei: Biseptol forte 3 cp odată; Amoxicilină 3 g odată p.o.; Cefalexin 3 g oral; Ceftriaxone 0,5-1g i.m.; Cefuroxime 1 g oral; Pefloxacină 800 mg oral.

2. Tratament de 3 zile - în ITU joase "necomplicate": administrarea unui antibiotic p.o. în 1 priză seara sau 2 prize/zi timp de 3 zile. **Avantaje:** toleranţă bună, nu modifică flora comensală, scăderea costului tratamentului.

Contraindicaţii: sex masculin, vârstnici, NN, gravide; recurenţe multiple, germeni "tenace" (piocianic, candida), ITU de > 5zile, PNA, PNC, prostatite, semne clinice de ITU înaltă (febră, frisoane, dureri lombare); malformaţii urinare, litiază, operaţii recente, anomalii ale funcţiei renale, boli renale, transplant renal, imunodeprimaţi, DZ, vezică neurologică, sondă à démeure.

3. Tratament >10 zile: de câte ori ITU nu este limitată numai la VU sau există alţi factori de risc; în PNA necomplicată: 10-15 zile; obstacol mecanic/anatomic/funcţional, PNC, prostatite cronice - până la 2-4 luni.

4. Tratament profilactic - în ITU recidivante: creşterea aportului hidric realizează diluţia urinii şi creşterea frecvenţei micţiunilor; reglarea funcţiilor digestive; igienă genitală.

ITU recidivante sunt mai frecvente la:

a. Copiii cu malformaţii ale aparatului renourinar; tipul şi durata tratamentului sunt în funcţie de cauză şi accesibilitatea chirurgicală. În special copiii cu RVU şi cicatrici renale necesită profilaxie de lungă durată cu: trimetoprim 2 mg/kg/doză - sulfametoxazol 100 mg/kg/doză de 1-2 ori/zi; nitrofurantoin 2 mg/kg/doză unică; mandelat de metenamină 50 mg/kg/doză unică.

NU: sulfonamide pentru că dau rezistenţă. Profilaxia cu antibiotice pare a avea efecte superioare corecţiei chirurgicale; aceasta din urmă rămâne de ales dacă profilaxia, efectuată 2-4 ani, eşuează.

b. Vârstnici, datorită slăbirii musculaturii abdominale, perineale, vezicale, cu reziduu vezical; durata tratamentului este mai mare decât la tineri.

c. Femei

Există două tipuri de ITU recidivante la femei:

(1) recăderi (acelaşi germene apare la fiecare episod infecţios); există doi factori implicaţi: infecţia rinichiului, care este supresată, dar nu eradicată printr-un tratament standard de 14 zile cu antibiotice; anomalii structurale ale tractului urinar (exemplu - calculi).

În aceste cazuri este necesar tratament cu doză plină de antibiotic 6 săptămâni.

(2) reinfecţie (germeni diferiţi la fiecare episod infecţios).

Cistita acută necomplicată la femeile tinere

Obiectivele tratamentului:

- eradicarea infecţiei urinare;
- eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin şi tractul gastrointestinal.

Pentru atingerea acestor obiective, cura scurtă de antibiotice cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, enoxacin) este de elecţie; tratamentul cu beta lactamine are eficienţă inferioară curei scurte. Atât fluorochinolonele, cât şi trimetoprimul ating concentraţii mari şi în secreţiile vaginale (putând eradica E. Coli şi alţi uropatogeni, cu excepţia enterococilor); nu afectează flora vaginală normală. Beta lactaminele promovează colonizarea vaginală cu E.Coli.

Există **2 forme de terapie de scurtă durată:** tratamentul cu doză unică şi tratament de 3 zile. Cele mai folosite scheme sunt cele de 3 zile şi nu este necesară efectuarea controlului eficienţei terapiei dacă simptomatologia se amendează. Terapia în priza unică se

însoţeşte de rată crescută de recurenţe şi nu se mai foloseşte. Terapia de 3 zile are avantajul unei bune eficienţe terapeutice şi a unui cost scăzut; în cazul cistitelor necomplicate nu are eficienţă mai mică decât schemele de 7 zile, iar efectele secundare (în special vaginita candidozică) sunt practic absente. Tratamentul de 3 zile este mai eficace decât cel în doză unică pentru eradicarea tulpinilor uropatogenice din vagin şi rezervorul intestinal; se însoţeşte de mai puţine recurenţe precoce ale cistitei, în special datorită reinfecţiei din aceste rezervoare. Avantajul terapiei de scurtă durată este că poate fi administrat fără investigaţii paraclinice, numai pe baza simptomelor clinice urinare joase la femei fără vaginită.

Schema terapeutică de 3 zile este contraindicată la persoane cu recăderi frecvente, la diabetici, la vârstnici, în caz de bacteriurie fără piurie, la persoane cunoscute cu obstrucţii ale tractului urinar (litiazici, malformaţii de tract urinar), cateterizaţii urinar, la gravide, în ITU înalte.

Dacă simptomele persistă, sunt necesare sumarul de urină şi urocultura:

- dacă sunt negative (uroculturi sterile, sumar de urină normal) se începe tratament numai cu analgetice şi este necesar diagnostic diferenţial cu traumatisme, lipsă de igienă locală, alergie la vopselele din haine, afecţiune ginecologică;
- piuria fără bacteriurie sugerează uretrită cu Chlamydia trachomatis; tratamentul se face cu doxiciclină sau sulfonamide 7-14 zile;
- dacă prezintă bacteriurie cu/fără piurie, trebuie efectuate investigaţii pentru depistarea afectării renale şi tratament 14 zile sau mai mult cu antibioticele la care germenele este sensibil; fluorochinolonele sau biseptolul sunt cele mai eficiente.

O alternativă de tratament a cistitei acute este schema de 7 zile care se aplica pacientelor cu recurenţă a simptomelor dupa 3 zile de tratament antibiotic, la femeile cu recurenţe frecvente, la gravide. La gravide, administrarea fluorochinolonelor este contraindicată; gentamicina se administrează cu prudenţă, niciodată în ITU joase, numai în PNA severe (ototoxicitate pentru făt); biseptolul, deşi nu este printre medicamentele aprobate de asociaţiile internaţionale, s-a dovedit în practică eficient şi fără efecte secundare asupra mamei sau fătului.

Tratament:

- acidifierea urinii prin administrare de mandelat de metenamină sau hipurat de metenamină plus acid ascorbic, care duc la eliberarea de formaldehidă cu scăderea pH-ului urinar <5,5;
- administrarea de antibiotice în doză unică, seara, la culcare:
  - nitrofurantoin 50-100 mg/zi (are puţine efecte pe flora fecală); efecte adverse: pneumonită interstiţială cronică, reacţii de hipersensibilitate la nivel pulmonar, afectare hepatică, discrazii sanguine, reacţii cutanate, neuropatie. Nu trebuie folosit în IRC;
  - trimetoprim-sulfametoxazol 1/2 cp (240 mg) seara la culcare 3 zile/săptămână;
  - fluorochinolone.

Durata profilaxiei cu antibiotice: 6 luni. Dacă după această perioadă reapare ITU, se continuă profilaxia 1-2 ani sau mai mult.

La tratamentul medicamentos se mai asociază câteva măsuri: micţionare imediat după actul sexual, renunţarea la sterilet sau contraceptive locale (spermicide), trecerea la anticoncepţionale orale.

5. Tratament în cazuri particulare

a. Sindrom uretral - Tetracicline 10-15 zile; la gravide se administrează eritromicină.

Ca în orice boală cu transmitere sexuală, este necesară şi tratarea partenerilor.

b. Cistitele acute necomplicate la femeile vârstnice

La femeile la menopauză, bacteriuria este mai frecventă decât la femeile tinere, ca rezultat a 2 factori:

- prezenţa reziduului vezical secundar naşterilor sau slăbirii musculaturii pelvine;
- lipsa estrogenilor, ceea ce creşte susceptibilitatea la infecţie a uroepiteliului şi vaginului (apare modificarea microflorei vaginale, cu pierderea lactobacililor, ceea ce antrenează creşterea pH-ului vaginal).

În timp ce la femeile tinere acuzele urinare joase se datoresc infecţiei cu uropatogeni sau cu C. trachomatis, la vârstnice apare alt spectru etiologic: TBC, infecţie fungică sistemică, diverticulite sau abcese diverticulare ale VU sau ureterelor. Tratamentul antimicrobian este asemănător cu cel administrat femeilor tinere.

c. ITU în sarcină

ITU joase se tratatează ca la negravide cu terapie de scurtă durată, preferabil schema de 3 zile, dar lista de antibiotice ce pot fi administrate este mult mai redusă:

- DA: sulfonamide, nitrofurantoin, ampicilină, cefalexină. Excepţie: în apropierea termenului de naştere nu se administrează sulfonamide deoarece pot produce icter nuclear la nou născut;
- NU: trimetoprim - efecte toxice pe făt; fluorochinolone - efecte adverse pe dezvoltarea cartilajului fetal.

PNA se tratează obligatoriu în spital, cu unul din următoarele: beta lactamine, aminoglicozide sau ambele. Majoritatea răspund rapid la tratament, dar se tratează 3-5 săptămâni datorită riscului crescut de recurenţă sau reinfecţie.

Profilaxia ITU la gravide: cu nitrofurantoin, cefalexină sau ampicilină; profilaxia este indicată la: gravidele care au avut PN în timpul altei sarcini; gravidele ce fac recurenţe după un episod de ITU.

d. ITU la copii

PNA se tratează ca la adult: iniţial parenteral până devine afebril 24-48 ore, apoi oral timp de 1-3 luni. Se folosesc aceleaşi antibiotice ca la adult, cu excepţia fluorochinolonelor, care pot da tulburări de creştere.

ITU joase, necomplicate: tratament de 7-14 zile. Excepţie fac adolescentele la care se poate prescrie tratament de scurtă durată.

e. ITU complicate

Definite ca ITU asociate cu anomalii structurale sau funcţionale ale tractului urinar sau rinichiului. Spectrul lor etiologic este mai larg decât al ITU obişnuite, adesea germenii fiind multirezistenţi.

Datorită spectrului etiologic larg, terapia se începe numai pe baza uroculturii şi antibiogramei. Dacă este necesară începerea terapiei înaintea obţinerii rezultatului uroculturii, se începe cu antibiotice cu spectru larg: ampicilină şi gentamicină sau imipenem-cilastatin sau piperacilin-tazobactam (în PNA cu stare toxico-septică) sau biseptol sau fluorochinolone în formele mai uşoare; durată = 7-14 zile. Tratamentul se poate efectua 4-6 săptămâni (în doze curative) în asociere cu terapie chirurgicală; în situaţia în care corecţia chirurgicală nu este posibilă şi dacă apar recurenţe frecvente după tratament standard de 7-14 zile, este necesară profilaxie de lungă durată.

O categorie aparte sunt bolnavii cu ITU şi vezică neurologică: la aceştia se recomandă cateterizare intermitentă şi profilaxie cu metenamină.

f. ITU la cateterizaţii urinar

Aproape toate cateterele urinare se infectează (după 6 zile, > 90% din cazuri) şi în 2-4% din cazuri poate apărea septicemie cu Gram (-). Multe din aceste ITU sunt refractare la tratament. Alături de antibiotice, în terapia ITU de cateter este necesară şi îndepărtarea sondei. Datorită frecvenţei mari a ITU de cateter, se poate stabili un ghid de minimalizare a riscului: folosirea cateterelor numai în cazuri absolut necesare; extragerea lor cât mai repede posibil (menţinere maxim 14 zile, chiar în absenţa infecţiei); inserţie în condiţii aseptice, de către personal antrenat; toaletă cu săpun a meatului cel puţin o dată/zi; sistem de drenaj steril de care cateterul nu va fi deconectat decât atunci când este necesară irigarea lui pentru dezobstrucţie; efectuarea de uroculturi prin puncţie-aspiraţie cu un ac după dezinfecţie cu iod; sistem de drenaj gravitaţional; înlocuire când apare dezobstrucţie sau depozite; separarea, dacă este posibil, a bolnavilor cateterizaţi urinar de ceilalţi, mai ales de cei cu ITU.

Infecţiile sunt de obicei cu germeni multirezistenţi (Proteus rettgeri, Serratia) sau cu germeni din mediu (piocianic, Enterobacter, Acinetobacter). Tratmentul se face numai la cei simptomatici, în funcţie de urocultură. La purtătorii cronic, simptomatici sau asimptomatici (mai frecvent), se administrează terapie antibiotică şi schimbarea periodică a sondei (la interval de 14 zile).

g. ITU cu Candida

La purtătorii de cateter urinar şi ITU cu Candida: înlocuirea cateterului şi amfotericină B i.v. 3-5 zile, precum şi corectarea factorilor de risc: hiperglicemie, supradozaj de corticoizi.

La necateterizaţi: fluconazol 200-400 mg/zi, 10-14 zile (frecvent transplantaţi renal).

Orice pacient cu candidurie căruia trebuie să i se pună cateter vezical necesită terapie i.v. cu amfotericină sau fluconazol pentru a preveni consecinţele candidemiei tranzitorii.

6. Abordarea terapeutică a PNA necomplicate depinde de forma clinică:

- formele uşoare, cu stare generală bună, nu necesită spitalizare; tratamentul se efectuează oral timp de 10-14 zile şi este necesar controlul sumarului de urină după terminarea antibioterapiei şi la 1 lună. Dacă febra şi simptomatologia nu dispar după 72 ore de tratament, pacientul trebuie internat.

- formele clinice severe, cu febră mare, stare septică, însoţite de vărsături precum şi gravidele cu PNA necesită spitalizare şi terapie iniţială parenterală, de preferat intravenos; terapia parenterală se menţine până la dispariţia febrei (de obicei 48-72 ore); ulterior, antibioticele se administrează per os, timp de 14 zile. Pe cât posibil, rezultatul uroculturii, al coloratiei Gram şi al antibiogramei trebuie obţinut cât mai rapid.

Dacă febra şi simptomatologia nu dispar după 72 ore de tratament, pacientul trebuie investigat ecografic +/- tomografic pentru a evidenţia o posibilă obstrucţie de tract urinar sau abces renal/perirenal; în afara acestei excepţii, ecografia nu trebuie efectuată de rutină tuturor cazurilor necomplicate de PNA (costul ar fi prea mare în raport cu beneficiile), chiar în formele severe.

Afecţiune	Etiologie	Condiţii asociate	Tratament empiric(a)
1. Cistita acută necomplicată la femei	E. Coli, S. saprofit, P. mirabilis, Klebsiella pneum.	--	3 zile: biseptol, trimetoprim, norfloxacin, enoxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin (b)

		DZ, simpt. > 7 zile, ITU recentă, sterilet, vârsta >65 ani sarcină	7 zile: idem ca mai sus (b) 7 zile: amoxicilina, nitrofurantion, cefpodoxime, biseptol (b)
2. PNA necomplicată la femei	E. Coli,P. mirabilis K. pneumoniae, S. saprofit	stare bună, boala uşoară sau medie- ambulator	10-14 zile: biseptol, norfloxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, enoxacin p. o. (c)
		stare severă/ urosepsis- necesar spitalizare	Parenteral (d): biseptol, ceftriaxonă, ofloxacin, ciprofloxacin, gentamicină (+/- ampicilină) până la dispariţia febrei, apoi oral biseptol, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, enoxacin 14 zile
		sarcină - necesar spitalizare	Parenteral (d): ceftriaxonă, gentamicină(+/-ampicilină) aztreonam sau biseptol până la rezoluţia febrei apoi oral: amoxicilină, cefalosporină sau biseptol timp de 14 zile
3. ITU complicate	E. Coli, Proteus, Klebsiella, Piocianic, Serratia, enterococi, stafilococi	boală uşoară - în ambulator	Oral: norfloxacin, enoxacin ciprofloxacin, ofloxacin, lomefloxacin 10-14 zile
		boală severă/ urosepsis- spitalizare	Parenteral(d): ampicilina + gentamicină, ceftriaxonă, aztreonam, ticarcilină + acid clavulanic, imipenem până la dispariţia febrei apoi oral: biseptol, norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, lomefloxacin 14-21 zile

(a) Aceste scheme sunt doar orientative şi ele se aplică până la obţinerea rezultatului uroculturii şi antibiogramei.

(b) Doze recomandate în cistita acută: biseptol 2 cp/12 ore; trimetoprim 100 mg/12 ore; norfloxacin 400 mg/12 ore; ciprofloxacin 250 mg/12 ore; ofloxacin 200 mg/12 ore; lomefloxacin 400 mg/zi; enoxacin 400 mg/12 ore; nitrofurantoin 100 mg de 4 ori/zi; amoxicilina 250 mg/8 ore; cefpodoxime 100 mg/12 ore.

(c) Doze recomandate în terapia orala a PNA şi a ITU complicate: biseptol 2 cp/12 ore; norfloxacin 400 mg/12 ore; ciprofloxacin 500 mg/12 ore; ofloxacin 200-300 mg/12 ore; lomefloxacin 400 mg/zi; enoxacin 400 mg/12 ore; amoxicilină 500 mg/8 ore; cefpodoxime 200 mg/12 ore.

(d) Doze în tratamentul parenteral al PNA şi ITU complicate: trimetoprim-sulfametoxazol 160-800 mg/12 ore; ciprofloxacin 200-400 mg/12 ore; ofloxacin 200-400 mg/12 ore; gentamicină 1 mg/kgc/8 ore; ceftriaxonă 1-2 grame/zi; ampicilină 1 g/6 ore; imipenem 250-500 mg/6-8 ore; ticarcilina-clavulanat 3,2 g/8 ore; aztreonam 1 g/8-12 ore.

ALŢI AGENŢI ANTIMICROBIENI PENTRU TERAPIA PARENTERALĂ ÎN ITU

Agent	Doza	Interval (h)
Aminoglicozide		
- amikacina	7,5 mg/kg	12
- gentamicina	1,5 mg/kg	8
- netilmicina	1,5 mg/kg	8
- tobramicina	1,5 mg/kg	8
Combinaţii de inhibitori ai beta-lactamazei		
- ampicilin-sulbactam	1,5 g	6
- ticarcillin-clavulanate	3,1 g	6
Cefalosporine (generaţia a II-a şi a III-a)		
- cefoperazone	2 g	12
- cefotaxime	2 g	8
- cefoxitin	2 g	6
- ceftazidime	2 g	8
- ceftizoxime	2 g	8
- ceftriaxone	1 g	12
- cefuroxime	1,5 g	8
Alte betalactamine		
- amdinocillin	500 mg	6
- azlocillin	2 g	6
- aztreonam	1 g	8
- imipenem-cilastatin	500 mg	6
- mezlocillin	2 g	6
- piperacillin	2 g	6
Chinolone		
- ciprofloxacin	250 mg	12
Antagonişti ai folaţilor		
- trimethoprim-sulfamethoxazole	160 şi 800 mg	12

6. Controlul tratamentului unei ITU

Obiectivul imediat al terapiei este sterilizarea urinei; de obicei, se produce după 24-48 ore; lipsa sterilizării urinei după 48 ore semnifică: antibiogramă prost interpretată; selecţia de mutanţi rezistenţi; complianţă proastă la tratament; prezenţa IRC; adaptare proastă a antibioticului ales la pH-ul urinar; prezenţa de corpi străini în căile urinare (litiază, sondă); suprainfecţie cu alt germene.

În cursul tratamentului se fac uroculturi la câteva zile. După oprirea tratamentului: uroculturi la 3-5 zile, apoi la 15 zile (când există risc de recădere sau reinfecţie), apoi la 30 zile (risc de reinfecţie). În pielonefrite: control lunar până la 6 luni, apoi bianual timp de 2 ani.

• Leucocituria din ITU necomplicate dispare după 4-6 zile de tratament. Persistența unei leucociturii anormale >10 zile de la începerea tratamentului este patologică. Cauze posibile: tratament insuficient; uropatie/litiază subiacente; uretrită concomitentă; TBC urinară necunoscută.

capitolul 3

PIELONEFRITA CRONICĂ

1. Terminologie. Frecvenţă

Pielonefrita cronică se defineşte ca o nefropatie tubulointerstiţială de cauză infecţioasă.

Ceea ce distinge PNC de alte nefropatii interstiţiale este asocierea infecţiei cu cicatricile corticale şi cu deformarea calicelui subiacent. Cel mai greu este de diferenţiat o PNC de leziunile secundare RVU sau obstrucţiei (OTU), mai ales că, frecvent, acestea se pot asocia în patogenia PNC.

RVU reprezintă cauza esenţială a PNC şi, mai ales, a acutizărilor PNC, având ca rezultat cicatricile renale. Majoritatea ITU au propagare ascendentă, iar cauza cea mai importantă şi cea mai gravă este RVU. Importanţa RVU şi gradul de reflux sunt paralele cu dezvoltarea PNC.

2. Tipuri de leziuni în etiologia PNC

a. RVU se caracterizează prin 2 tipuri de modificări:

- cicatrici focale (corespunzătoare cicatricii de la nivelul papilei cu reflux intrarenal);
- leziuni difuze ale tuturor papilelor - se asociază de obicei cu reflux prin hiperpresiune.

b. Obstrucţia urinară (OTU)

Coexistenţa infecţiei poate fi bănuită de prezenţa unor cicatrici discrete în parenchim.

c. Nefropatia analgetică, cu sau fără infecţie, se distinge uşor prin prezenţa necrozei papilare.

d. Necroza papilară acută noninfecţioasă apare în:

- siclemie;
- deshidratare la copil;
- la copiii mici cu gastroenterită acută severă.

e. Hipoplazia segmentală (rinichiul Ask-Upmark) este cauzată de RVU.

Combinaţia leziunilor menţionate face ca PNC să fie divizată în **3 subtipuri:**

- PNC cu reflux (nefropatia de reflux);
- PNC cu obstrucţie (PNC obstructivă);
- PNC idiopatică.

Datele EDTA arată că 22% dintre pacienţii hemodializaţi au PNC ca substrat al IRC.

3. Macroscopie

a. PNC de reflux

- rinichii sunt mai mici decât normal, asimetrici;
- la suprafaţă prezintă cicatrici corticopapilare;
- deformare pelvicaliceală;
- zonele dintre cicatrici sunt fin granulare datorită modificărilor hipertrofice;
- cel mai frecvent cicatricile apar la poli (superior şi inferior), acolo unde apare mai frecvent RVU;
- medulara este distorsionată, iar papilele sunt aplatizate;
- în cazurile asociate cu obstrucţie, pelvisul şi calicele sunt dilatate, dar pot reveni la normal după ridicarea obstrucţiei. Mucoasa pelvisului şi a calicelor poate fi granulară şi îngroşată, în special în cazurile cu reflux cronic. Îngroşarea peretelui ureteral cu sau fără dilataţie este un semn important de RVU.

b. Aşa numita **nefropatie de reflux generalizată sau difuză,** descrisă de radiologi, apare la pacienţii care au concomitent RVU sever şi obstrucţie (exemplu: copiii cu valve uretrale posterioare). Cicatrizarea este generalizată, astfel încât suprafaţa corticală are aspect relativ neted sau fin granular; pelvisul şi calicele sunt difuz dilatate şi parenchimul apare atrofiat; prezenţa unui perete pelvic şi ureteral îngroşat sugerează RVU anterior.

4. Microscopie

Cicatricile vechi sunt formate din tubi atrofiaţi sau dilataţi, separaţi prin ţesut fibros, cu vase sanguine lărgite. Cicatricile recente au grade variabile de inflamaţie interstiţială cu mononucleare, atrofie şi necroză tubulară, creşterea ţesutului fibros interstiţial şi fibroză periglomerulară; mulţi tubi sunt dilataţi, cu epiteliul aplatizat şi sunt plini cu cilindri coloizi (tiroidizare); infiltratul inflamator este variabil: predomină limfocitele şi monocitele şi, ocazional, sunt prezente celule plasmatice; în prezenţa inflamaţiei active apare un număr variabil de neutrofile; există numeroşi cilindri leucocitari, mai ales când infecţia este activă, dar ei pot fi prezenţi şi în absenţa bacteriuriei, probabil datorită ischemiei.

În cadrul cicatricilor, modificările vasculare pot fi uşoare sau severe. Arterele şi arteriolele prezintă îngroşarea intimei şi mediei; hipertrofia intimei este de tip concentric. Modificările vasculare din cicatrici sunt prezente chiar şi la pacienţii care nu sunt hipertensivi, dar devin mult mai severe în prezenţa HTA. În afara cicatricilor, leziuni hialine arteriolare apar numai la bolnavii cu HTA secundară.

Pelvisul şi calicele sunt întotdeauna afectate; ţesutul conjunctiv subendotelial este infiltrat cu celule inflamatorii care pot forma mase mari de foliculi limfoizi; ocazional sunt prezente neutrofile, eozinofile şi celule gigante. Epiteliul mucoasei este îngroşat şi infiltrat cu celule inflamatorii; cantitatea de colagen din ţesutul conjunctiv subiacent este crescută.

În cazurile de PNC asociate cu RVU sau obstrucţie apar depozite interstiţiale de proteină Tamm-Horsfall; aceasta poate fi evidenţiată la IF, dar prezenţa sa în cilindri sau în ţesutul interstiţial poate fi bănuită prin reacţia cu PAS. Depozitele de proteină Tamm-Horsfall rezultă din distrugerea tisulară şi deversarea conţinutului urinar în interstiţiu.

Glomerulii sunt normali sau prezintă uşoară fibroză periglomerulară. În cazuri rare, mai pot apărea:

- modificări ischemice, îngroşarea ghemului capilar şi depozite de colagen în spaţiul Bowman;

- proliferare difuză sau focală cu sau fără necroză, de obicei secundară HTA;
- scleroză segmentală şi focală +/- sindrom nefrotic (asocierea lor cu nefropatia de reflux grăbeşte evoluţia către IRC chiar în absenţa HTA, a infecţiei active sau a RVU persistent).

5. PNC şi nefropatia de reflux

Simptomele şi semnele clinice se pot împărţi în 2 categorii: cele care ţin de infecţie şi cele care ţin de gradul şi localizarea leziunilor. Primele sunt minore, discrete; pot apărea intermitent episoade de PNA. Frecvent apar bacteriurie şi simptome de afectare a tractului urinar inferior (polachiurie, disurie), vagi dureri lombare sau în flanc, subfebră intermitentă.

Mai evidente sunt semnele rezultate din afectarea tubulointerstiţială de lungă durată: HTA, scăderea capacităţii de a conserva Na, scăderea capacităţii de concentrare urinară, tendinţă la hiperkalemie şi acidoză. Deşi acestea pot apărea în orice formă de afectare renală, în PNC au amploare mai mare (mult mai mare decât gradul IRC atunci când aceasta există). Astfel, în alte boli renale, la creatinină sanguină de circa 2 mg/dl aceste modificări sunt minime, dar în PNC sau în nefropatia de reflux cu creatinină de acest nivel nicturia, poliuria, hiperkalemia, acidoza sunt obişnuite. Trebuie reţinut riscul crescut de deshidratare al acestor bolnavi datorită incapacităţii lor de a excreta o urină concentrată.

REFLUXUL VEZICOURETERAL (RVU) ŞI REFLUXUL INTRARENAL (RIR)

Există doi determinanţi principali ai progresiei infecţiei ascendente din VU în parenchimul renal:

1. RVU - cel mai frecvent se datorează malformaţiilor congenitale ale inserţiei ureterului în VU;

2. RIR este determinat de prezenţa unei papile distincte morfologic, cu ducte deschise, care permit răspândirea infecţiei în parenchimul renal în prezenţa unei presiuni intracaliceale crescute.

RVU + RIR reprezintă mecanismele majore responsabile de inflamaţia renală şi cicatricile renale de PNC.

RVU permite urinii infectate să ascensioneze în rinichi. În mod normal, la orice vârstă (şi chiar şi la făt), valva vezicoureterală este foarte competentă şi nu se produce un RVU. Acesta este împiedicat de lungimea segmentului intramural al ureterului şi modul de inserţie în peretele vezicii (inserţie oblică, ca într-un "tunel", aşa încât porţiunea intravezicală a ureterului este comprimată prin contracţia musculaturii în timpul micţiunii). Lipsa de eficacitate a acestui mecanism valvular este cel mai frecvent determinată de scurtarea porţiunii intravezicale a ureterului (RVU primar) prin tulburări de dezvoltare embriologică. Odată cu creşterea, lungimea ureterului creşte şi ea şi se îmbunătăţeşte competenţa mecanismului valvular, astfel încât RVU dispare cu vârsta.

La copii, RVU poate fi secundar unor malformaţii obstructive (la nou născut cu anomalii vezicale neurologice, cum ar fi mielodisplazia, în care apare obstrucţie cu presiune vezicală crescută) sau apare prin disfuncţia sfincterului vezical.

Anomaliile congenitale asociate mai frecvent cu RVU:

- diverticul parauretral;
- băieţi cu valve uretrale posterioare;
- obstrucţia joncţiunii ureteropelvice;

- duplicaţie ureterală;
- hipospadias;
- ureterocel;
- uropatie obstructivă prenatală cu hidronefroză.

La adulţi, RVU apare la cei cu afecţiuni ale măduvii spinării, tumori vezicale, hipertrofie de prostată, litiază de tract urinar.

Infecţia vezicală poate precede şi produce RVU; ea nu este neapărat o cauză de reflux, dar ea poate precipita refluxul într-o joncţiune ureterovezicală defectuoasă congenital sau poate creşte gradul de reflux.

RIR este responsabil de răspândirea infecţiei din pelvis în cortexul renal; apare în gradele severe de RVU. RIR are distribuţie focală, afectând în special regiunile polare ale rinichilor, regiuni care sunt mai frecvent sediul cicatricilor. Există 2 forme de papile renale:

- **Papilele nonreflux:** sunt conice, au ductele papilare deschise oblic în apropierea vârfului papilei sub forma unei suprafeţe convexe cu numeroase orificii, în formă de crăpături; nu se însoţesc niciodată de RIR deoarece chiar în prezenţa RVU, orificiile lor se închid când creşte presiunea în calice.
- **Papilele de reflux** sunt mai mari, ele rezultând din fuziunea mai multor reniculi adiacenţi. Au vârfuri concave şi nu convexe, iar ductele papilare se deschid cu orificii largi care nu pot fi închise de creşterea presiunii intracaliceale.

Papilele de reflux predomină la nivelul polilor superior şi inferior; procentul lor este de 30% din total.

Refluxul steril

Inflamaţia şi cicatricile renale pot fi rezultatul RVU cu presiune mare în absenţa oricărei infecţii, în special în prezenţa unei decompensări vezicale (adică când presiunea vezicală nu revine la normal între micţiuni). Refluxul steril singur poate conduce, în timp, la insuficienţă renală cronică.

Drept concluzie, sunt necesare câteva precizări:

- majoritatea pacienţilor cu RVU sunt detectaţi în timpul investigaţiilor pentru ITU - marker-ul cel mai frecvent al RVU;
- frecvenţa RVU, atât în populaţia generală, cât şi la pacienţii cu alte manifestări renale (proteinurie, HTA) sunt necunoscute;
- RVU, dacă este căutat, poate fi evidenţiat şi la pacienţi cu boli renale cronice nonpielonefritice (cum ar fi glomerulonefrita cronică sau nefroscleroza) sau la pacienţii dializaţi de mult timp;
- în afară de cicatrici renale, la copii, RVU se asociază cu scăderea creşterii renale şi, se pare, şi cu tulburări ale creşterii corporale;
- la pacienţii cu RVU, funcţia renală se poate deteriora din alte cauze decât ITU, în special HTA, glomerulopatie asociată, obstrucţie urinară, abuz de analgetice.

6. Diagnosticul PNC este fie anatomopatologic, fie radiologic (UIV): cicatrici corticale cu retracţia papilei subiacente şi amputarea şi dilatarea calicelor. Cicatricile sunt mai frecvente în lobii inferior şi superior. La cei cu RVU important apar subţierea corticalei şi dilatarea caliceală generalizată. Scintigrama renală corticală cu acid dimercaptosuccinic marcat cu Tc^{99m} este metoda cea mai sensibilă atât pentru decelarea modificărilor de PNA, cât şi a cicatricilor de PNC.

a. Clinic

- sindrom poliuropolidipsic - atrage atenţia asupra afectării tubulare;
- descoperirea unei HTA;
- la copii: lipsa apetitului, vărsături, diaree.

b. Criterii paraclinice de diagnosticare a unei PNC la un pacient cu bacteriurie asimptomatică

(1) Histologic: leziuni interstiţiale focale (benzi de ţesut lezat alternând cu ţesut sănătos); în zonele lezate: infiltrat inflamator cu mononucleare şi scleroză mutilantă. Aceleaşi modificări apar în stadiile finale ale tuturor nefritelor interstiţiale, leziuni vasculare sau congenitale, fără prezenţa infecţiei.

Asupra PNC atrag atenţia: antecedentele de PNA/episoadele de acutizare ale PNC/ bacteriuria persistentă.

(2) Paraclinic - sunt 4 tipuri de teste ce evocă PNC şi o diferenţiază de infecţiile obişnuite ale tractului urinar:

- Germenii responsabili nu se modifică în timp; în cistitele recidivante apar alţi germeni la fiecare episod.
- Sursa renală a bacteriuriei este demonstrată prin:

- prezenţa cilindrilor leucocitari, a celulelor rotunde (renale), a leucocituriei (peste 5 leucocite/câmp), a proteinuriei;
- cateterizarea ureterală bilaterală;
- lavajul vezical cu uroculturi ulterioare semnificativ pozitive;
- evaluarea bacteriuriei după o supraîncărcare hidrică (200 ml apă per os şi 1000 ml/h i.v. timp de 3 ore) - bacteriuria scade în cistite şi creşte în PNC;
- demonstrarea unei hemoculturi pozitive în cursul unui episod de acutizare.

- Bacteriile determină un răspuns imun (care nu apare în infecţiile joase) demonstrat prin:

- prezenţa de bacterii urinare învelite de Ac;
- IgG urinare crescute;
- Ac serici dirijaţi împotriva bacteriilor urinare.

- UIV (imagini unilaterale sau cu predominanţă unilaterală): rinichi de talie scăzută, cu contur boselat, corticală micşorată, calice moderat dilatate, cu convexitatea în exterior (imagine de floare"ofilită").

Alterarea funcţională renală - este semn tardiv. **Precoce:** scăderea capacităţii de concentrare; hiponatremie (prin pierdere urinară) şi acidoză hipercloremică; ulterior, tardiv, creşterea ureei şi creatininei sanguine.

În peste 90% din cazuri sunt descoperite cauze favorizante de PNC:

- litiază bazinetală sau caliceală sau coraliformă;
- obstrucţiile ureterale de orice natură;
- malformaţii renale;
- reflux vezicoureteral;
- nefropatii interstiţiale neinfecţioase (exemplu - fenacetinică);
- cauze generale: DZ, alte boli debilitante.

7. Modificările de laborator sunt nespecifice; piuria, de obicei prezentă, poate lipsi, mai ales dacă nu există infecţie activă. Cilindrii leucocitari pot fi prezenţi. Proteinuria în PNC sau nefropatia de reflux este de obicei sub 1 g/24 ore. La unii bolnavi poate apărea proteinurie de rang nefrotic; la aceştia puncţia renală arată suprapunerea unei glomeruloscleroze segmentare şi focale pe leziunile tubulointerstiţiale; aceşti bolnavi au prognostic prost şi evoluţie rapidă spre IRC.

8. Evoluţia naturală a RVU şi nefropatia de reflux

Depinde de severitatea RVU, concomitenţa cu alte anomalii congenitale sau obstrucţie, vârsta la care se pune diagnosticul, tratamentele antibacteriene sau chirurgicale, apariţia complicaţiilor (HTA, glomerulosclerozã).

Nefropatia de reflux defineşte cicatricile renale secundare refluxului intrarenal al urinei infectate.

Refluxul intrarenal (RIR) reprezintă extensia urinei refluate în tubii colectori ai nefronilor şi explică diseminarea microbiană intraparenchimatoasă. Regiunile cele mai expuse sunt cele polare. Papilele la acest nivel sunt concave şi deschiderea este perpendiculară pe pelvis, deci urina poate reflua uşor. Regiunea mijlocie a rinichiului este drenată de papile conice. Deschiderea lor este oblică în pelvis - astfel că refluxul este mai dificil. Creşterea presiunii în pelvis prin reflux în timpul micţiunii va închide papilele oblice, dar cele concave nu se închid şi sunt susceptibile la reflux. Astfel se explică predominanţa cicatricilor în zonele polare. Cicatrizarea parenchimului renal se produce doar în prezenţa infecţiei. RIR este responsabil de răspândirea infecţiei din pelvis în cortexul renal. RIR apare în gradele severe de RVU.

Concluzie: Există doi determinanţi principali ai **progresiei infecţiei ascendente din VU în parenchimul renal:**

- RVU - cel mai frecvent se datorează malformaţiilor congenitale ale inserţiei ureterului în VU;

- RIR - determinat de prezenţa unei papile distincte morfologic, cu ducte deschise care permit răspândirea infecţiei în parenchimul renal în prezenţa unei presiuni intracaliceale crescute.

RVU şi RIR, în combinaţie, reprezintă mecanismele majore responsabile de inflamaţia renală şi cicatricile renale de PNC.

a. Formarea de cicatrici

- cicatricile sunt rezultatul combinaţiei infecţiei + RVU + reflux intrarenal;
- severitatea RVU este factorul determinant.

b. Apariţia insuficienţei renale

Evoluţia către IRC a pacienţilor cu nefropatie de reflux este produsă de prezenţa altor complicaţii: obstrucţia sau alte anomalii congenitale; copiii cu ITU cu sau fără RVU pot avea variate malformaţii renale sau de tract urinar care contribuie la deteriorarea rinichiului: rinichi dublu; chisturi; hidronefrozã datorită obstrucţiei ureteropelvice, calculi renali, obstrucţie vezicoureterală sau uretrală; diverticuli vezicali.

c. HTA apare frecvent în nefropatia de reflux

Patogenia este neclară; posibil este implicată hiperreninemia (cicatrici - leziuni arteriale - activarea sistemului renină-angiotensină).

d. Proteinuria şi glomeruloscleroza

La bolnavii cu nefropatie de reflux apariţia proteinuriei şi a glomerulosclerozei duce la dezvoltarea IRC. Mecanisme incriminate:

- mecanism imun prin CIC - a fost sugerat de prezenţa de IgM şi C3 în mezangiu şi în zonele de scleroză - dar nu s-au evidenţiat Ag bacteriene în glomeruli;

- lezarea autoimună a glomerulului cu Ac îndreptaţi împotriva unor Ag autologe (marginea în perie sau proteina Tamm-Horsfall) - dar aceste Ag nu au fost evidenţiate în rinichi;

- disfuncţia mezangială ca rezultat al modificărilor hemodinamice (consecinţă a RVU);

- modificările vasculare: hiperplazia intimală şi hipertrofia mediei ar putea juca rol în dezvoltarea sclerozei focale;

- cea mai posibilă explicaţie: glomeruloscleroza este rezultatul modificărilor adaptative care apar în rinichi datorită reducerii masei renale.

Oricare ar fi mecanismul, proteinuria şi glomeruloscleroza reprezintă factorii esenţiali care determină şi grăbesc evoluţia spre IRC.

9. Pielonefrita cronică acutizată

Termenul descrie recurenţa simptomelor de infecţie acută survenite pe un rinichi cu modificări histologice şi funcţionale de tip PNC preexistente. Survine frecvent în condiţiile persistenţei cauzei iniţiale (cea mai importantă este RVU, dar şi obstrucţia prin litiază, adenom de prostată, patologie genitală la femei, stricturi, malformaţii etc.), cauză care este responsabilă de reinfecţie; caracteristica evolutivă este reprezentată de progresiunea leziunilor interstiţiale cu răsunet tubular cu fiecare nou episod de inflamaţie acută, iar consecinţa este agravarea disfuncţiei renale şi instalarea IRC (vezi şi mecanisme de progresie ale IRC).

Tabloul clinic poate fi variat, de la infecţii urinare cu simptomatologie ştearsă sau de tip cistitic la manifestări severe în formele care evoluează cu şoc toxicoseptic şi oligoanurie, până la sindrom de disfuncţie organică multiplă.

Abordarea diagnostică a unui caz nou este similară cu cea din pielonefrita acută şi impune evaluarea stării de funcţionalitate renală, evidenţierea prin examene paraclinice a cauzei favorizante (RVU, obstrucţie etc.), izolarea germenilor responsabili (uroculturi, hemoculturi), tratament antibiotic conform antibiogramei, echilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, terapie de susţinere vitală în cazurile grave (protezare respiratorie dacă s-a instalat detresa respiratorie, dializă).

Elementele clinice majore ale diagnosticului de PNC acutizată sunt legate de:

- diferenţierea PNC acutizate de o pielonefrită acută (mecanismele de concentrare sunt integre în PNA) - eficienţa tratamentului este mai redusă în PNC;
- diagnostic diferenţial cu pielocistita acută (infecţii urinare repetate, densitate urinară scăzută - diagnostic probabil PNC acutizată); în pielocistită lipseşte markerul afectării parenchimatoase (cilindrii leucocitari);
- afecţiunile intercurente (febră etc.) pot determina apariţia unor lombalgii necaracteristice şi "încălzirea" unui focar infecţios cu localizare urinară joasă; diagnosticul diferenţial corect influenţează prognosticul.

Diagnostic pozitiv - densitate urinară scăzută (chiar la pacienţi cu oligoanurie secundară deshidratării din stările febrile); aspect ecografic şi eventual urografic cu rinichi asimetrici şi contur boselat.

10. Tratament

Diminuarea capacităţii de concentrare va duce la cvasiimposibilitatea obţinerii unor concentraţii bactericide de antibiotic în urină; substanţele bactericide obişnuit prezente în urina normală vor avea concentraţii reduse; poliuria secundară disfuncţionalităţii tubulare (sau indicaţiei medicale de aport hidric excesiv!) va accentua dificultăţile de eradicare a bacteriuriei. Persistenţa modificărilor tractului urinar, a deficitelor imune care au permis infectarea parenchimului renal, prezenţa microabceselor intrarenale, intervenţia mecanismelor imune - ca şi diagnosticarea tardivă - reprezintă doar o parte a explicaţiilor evolutivităţii spre IRC a majorităţii cazurilor de pielonefrită cronică. Nu se iniţiază terapia fără a avea rezultatul a cel puţin 3 uroculturi; se poate impune efectuarea

pirogen-testului pentru provocarea bacteriuriei şi obţinerea unor uroculturi semnificative. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg în absenţa izolării germenului (germenilor) oferă rezultate decepţionante. Modificarea pH-ului urinar pentru a creşte eficienţa unor antibiotice este greu de realizat. În **acutizările pielonefritice** terapia antibiotică se face ca în pielonefrita acută; retenţia azotată are deseori cauză extrarenală şi dispare după remiterea fenomenelor toxice. Alteori, scăderea valorilor retenţiei azotate rămâne la valori patologice, inferioare celor de la momentul declanşării acutizării pielonefritei: bolnavul a devenit uremic şi fiecare nou episod pielonefritic îi va creşte nivelul retenţiei azotate. Antibioterapia - în funcţie de urocultură şi antibiogramă - se face cu doză plină timp de 4 luni (antifungicele obligatorii!), continuând cu 1/2-1/3 din doză administrată seara, timp de 6 luni. Se interzice orice medicaţie cu potenţial nefrotoxic. Cura de diureză este cvasiinutilă. Medicaţia imunostimulatoare (Uro-vaxom) are aceleaşi efecte ca şi Polidinul; existenţa şi încă recomandarea unor asemenea „medicamente" la sfârşitul secolului XX sunt o dovadă a **imposibilităţii actuale de a opri evoluţia PNC spre IRC.**

FORME SPECIALE DE PIELONEFRITĂ CRONICĂ

1. PIELONEFRITA XANTOGRANULOMATOASĂ

a. Definiţie

Formă de PNC bacteriană caracterizată prin distrucţia parenchimului renal cu dezvoltare de granuloame, abcese şi colecţii de macrofage încărcate cu lipide.

b. Epidemiologie

Este foarte rară (6 cazuri la 1000 de cazuri de PNC). Apare la orice vârstă, fiind mai frecventă în decadele 5-7. Boala este de obicei unilaterală, foarte rar bilaterală. Femeile sunt afectate de 2 ori mai frecvent decât bărbaţii.

c. Clinic

Pacienţii se prezintă la medic cu durere lombară, ITU recurente, febră de cauză neprecizată, astenie fizică, anorexie, scădere ponderală, constipaţie. La 73% din pacienţi în antecedente există litiază renală, uropatie obstructivă, DZ, manevre instrumentale. În 2/3 din cazuri se evidenţiază nefromegalie unilaterală; HTA apare la 40% din bolnavi.

d. Anatomie patologică

(1) Macroscopic - rinichiul este crescut de volum, cu capsula şi ţesutul perirenal îngroşate şi aderente. Procesul poate fi localizat la o masă tumorală a unui lob renal sau poate fi difuz. Pe secţiune, pelvisul şi calicele sunt dilatate şi conţin fie puroi, fie calculi coraliformi, fie ambele. Parenchimul renal, în special cel din jurul calicelor dilatate, este înlocuit printr-un ţesut moale, galben-portocaliu, înconjurat de mici abcese. Tumora poate fi confundată macroscopic cu un carcinom renal, dar prezenţa calculilor, a obstrucţiei, abceselor şi a materialului pelvisului şi calicelor atrage atenţia asupra unei afecţiuni inflamatorii.

(2) Microscopie optică: zonele galben portocalii sunt constituite dintr-o mixtură de macrofage spumoase, macrofage mai mici cu citoplasmă granulară, neutrofile, limfocite, celule plasmatice şi fibroblaşti. Pot apărea celule gigante cu corpi străini. Citoplasma macrofagelor este intens PAS (+).

e. Radiologic

Aspectul este heterogen datorită combinaţiilor de leziuni difuze şi localizate; aspectul Rx depinde de prezenţa obstrucţiei, a calculilor. În 80% din cazuri, pe UIV unul din rinichi este plin de calculi şi nefuncţional; calicele sunt dilatate şi neregulate (în special în forma difuză). În forma localizată, leziunile sunt sub formă de chisturi sau mase cavi-

tare în care substanţa de contrast nu pătrunde.

Pe **angiografie,** majoritatea maselor renale granulomatoase sunt hipo sau avasculare. Arterele intrarenale sunt împrăştiate fără arborizaţie periferică, dar nu există vase patologice. Angiografia nu poate diferenţia o masă unică avasculară (PNC xantogranulomatoasă) de un adenocarcinom necrozat avascular. **TC** şi **RMI** pot ajuta la diagnosticul diferenţial şi la stabilirea gradului de extensie a inflamaţiei la grăsimea perirenală.

f. Diagnostic clinic

PNC xantogranulomatoasă trebuie bănuită şi căutată la pacienţi cu istoric de infecţie şi anumite modificări Rx:

- mărire renală unilaterală;
- un rinichi mut urografic;
- prezenţa de calculi renali şi/sau ureterali;
- masă avasculară sau mase cu vase renale diminuate la angiografie;
- vase capsulare periureterale proeminente;
- modificări sugestive pe TC sau RMI.

Cu ajutorul acestora, preoperator, se poate suspecta diagnosticul în 40% din cazuri.

g. Laborator

Uroculturile sunt pozitive de obicei cu Proteus mirabilis sau E.Coli, uneori stafilococ auriu.

VSH este mult crescută.

h. Patogeneza PNC xantogranulomatoase este necunoscută; se pare că rezultă din infecţia bacteriană pe care se grefează obstrucţia urinară. Studii în ME au evidenţiat că macrofagele spumoase conţin iniţial bacterii şi ulterior fagolizozomi umpluţi cu material mielinic şi material amorf.

i. Tratamentul este chirurgical (nefrectomie; în afectarea focală la persoanele cu risc crescut - rezecţie parţială. Boala nu recidivează după tratament chirurgical. Poate apărea şi la transplantaţii renal.

2. MALAKOPLAKIA

a. Definiţie

Este o reacţie inflamatorie rară produsă de bacteriile enterice care afectează numeroase organe, dar cel mai frecvent tractul urinar. Localizarea predilectă = VU, unde are aspectul unor plăci confluente de 3-4 cm diametru, moi, galbene, uşor ridicate. Apare mai frecvent la femeile de vârstă medie, cu ITU cronică.

b. Histologie

1. Microscopia optică - relevă un aspect tipic: plăcile sunt formate din macrofage mari, limfocite şi celule gigante multinucleate; macrofagele au citoplasmă abundentă, spumoasă, PAS(+). Între macrofage şi ţesutul interstiţial apar concreţiuni laminare mineralizate - corpii Michaelis-Gutmann = patognomonici; au diametru 4-10 μ, sunt PAS(+) şi conţin calciu.

2. ME: evidenţiază o structură tipic cristalină cu un centru dens, un halou intermediar şi un inel lamelar la periferie. În macrofage se evidenţiază bacterii şi fagolizozomi giganţi.

Leziuni asemănătoare se pot evidenţia şi în prostată, mucoasa ureterală şi a pelvisului, oase, plămâni, testicule, tract gastrointestinal, piele, rinichi.

c. Malakoplakia renală are aceeaşi **patogenie** ca şi PNC xantogranulomatoasă, rezultând în urma combinaţiei dintre ITU cronică şi obstrucţie; uroculturile sunt (+) de obicei cu E. Coli.

În jumătate din cazuri, malakoplakia se asociază cu deficienţe imune, boli autoimune (hipo-gammaglobulinemie, tratament cu imunosupresoare, cancere, boli cronice debilitante, artrita reumatoidă). Ar rezulta dintr-un defect funcţional al lizozomilor macrofagelor, ceea ce duce la umplerea macrofagelor cu resturi nedigerate de bacterii. Corpii Michaelis-Gutmann rezultă din depozite de fosfat de calciu sau alte minerale pe aceşti fagozomi supraîncărcaţi.

d. Clinic: dureri în flanc, semne de infecţie renală activă. Leziunile pot fi uneori bilaterale, situaţie în care tabloul clinic simulează IRA.

e. Tratament - chirurgical.

capitolul 4

GLOMERULONEFRITELE ACUTE (GNA)

Definiţie:

Glomerulonefritele acute (GNA) sunt afecţiuni inflamatorii glomerulare cu etiologie multiplă ce apar pe glomeruli indemni şi care se manifestă clinic cel mai adesea ca sindrom nefritic acut (hematurie, proteinurie, edeme, HTA cu sau fără IR).

Din punct de vedere evolutiv, se consideră că o nefropatie glomerulară este acută dacă se remite în cel mult 6-12 luni de la debutul acesteia.

Persistenţa anomaliilor urinare peste această perioadă orientează către o cronicizare a GNA.

Unele glomerulopatii, în funcţie de etiologie, de substratul morfopatologic debutează ca o GNA, dar evoluţia lor spre cronicizare este regulă.

Etiologie:

1. GN infecţioase:

a) GN difuză acută poststreptococică (streptococul betahemolitic)

b) GNA nestreptococice:

- **bacteriene nespecifice:**
  - Endocardită bacteriană (Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans)
  - Bacteriemie stafilococică (Staphyloccoccus albus, Stafilococcus aureus)
  - Pneumonie (Diplococcus pneumoniae, Mycoplasma)
  - Abcese viscerale (S.aureus, E. Coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Klebsiella, Clostridium)
  - Nefrită de shunt (S. aureus, albus, Streptococcus viridans)
  - Proteze vasculare infectate (S. aureus)
- **bacteriene specifice**
  - Sifilis
  - Febră tifoidă (Salmonella typhi)
  - Bruceloză
  - Yersinioză
- **virale**
  - Virus hepatitic B,C
  - Citomegalovirus
  - Virus rubeolic

- Virusul varicelei
- Virusul urlian
- Adenovirusuri
- Virus ECHO
- Virus Coxsackie
- Virus Epstein-Barr
- HIV

● **paraziţi**
- Plasmodium malarie
- Toxoplasma
- Schistostoma
- Filaria

● **alţi agenţi infecţioşi**
- rickettsia
- fungi (Candida albicans, Coccidioides)

2 GN neinfecţioase:

a) în cadrul bolilor de sistem
- LES
- Purpura Henoch-Schönlein
- Granulomatoza Wegener
- Sindromul Goodpasture
- Vasculită necrotizantă

b) sindroame glomerulare primitive
- glomerulonefrita proliferativă mezangială
- nefropatia cu Ig A
- boala Berger
- glomerulonefrita membranoproliferativă
- glomerulonefrita proliferativă extracapilară.

Patogenie

GNA recunosc în majoritatea cazurilor o patogenie imună şi numai rareori o patogenie neimunologică. Glomerulonefritele cu patogenie imună sunt produse prin două mari mecanisme:

1. formarea de complexe imune - antigenele se pot lega direct de situsurile glomerulare formând cu anticorpii corespunzători complexe imune in situ sau formează complexe imune circulante care sunt captate la nivelul capilarelor glomerulare.

2. formarea de anticorpi anti MBG

În ambele situaţii a doua etapă este reprezentată de activarea directă a complementului cu eliberarea fragmentelor C3a şi C5a (cu rol chemotactic pentru PMN şi monocite) şi formarea complexului de atac C5b-C9 cu acţiune litică asupra MBG. Activarea PMN la nivel glomerular are ca efect eliberarea de enzime proteolitice care determină distrucţia MBG, precum şi secreţia unui factor de activare a trombocitelor (PAF). Activarea trombocitelor agravează leziunile glomerulare prin eliberarea de tromboxan A2 (cu rol chemotactic pentru PMN) şi de amine vasoactive (ce cresc permeabilitatea glomerulară favorizând depunerea de noi complexe imune) producându-se astfel autoîntreţinerea agresiunii glomerulare.

Efectele agresiunii imune asupra structurilor glomerulare sunt:

- alterarea permselectivităţii peretelui glomerular ce duce la apariţia **proteinuriei;**
- scăderea suprafeţei de filtrare prin ocluzia anselor capilare datorită proliferării endoteliale şi afluxului de PMN, efectul fiind scăderea RFG cu apariţia retenţiei hidrosaline manifestată clinic prin **edeme, HTA, oligurie şi creşterea produşilor de retenţie azotată;**
- migrarea hematiilor din lumenul capilar în capsula Bowman printr-o MBG lezată manifestându-se clinic prin **hematurie.**

Anatomopatologic:

Substratul morfologic pe care îl îmbracă cel mai frecvent GNA este reprezentat de **glomerulonefrita proliferativă** - proliferare difuză sau localizată a celulelor endoteliale, mezangiale şi/sau epiteliale, cu depozite de Ig, complement şi fibrină la nivel glomerular.

Corelaţii anatomo-clinice:

Efectuarea puncţiei biopsie-renală la pacienţii cu GNA identifică următoarele leziuni glomerulare (leziuni ce se instalează brutal şi dau adesea tablou clinic de sindrom nefritic acut).

1. Glomerulonefrita difuză acută endocapilară - întâlnită în practică cel mai adesea ca GNDA poststreptococică.

2. Glomerulonefrita mezangială - o formă particulară a acesteia fiind boala Berger (nefropatia cu Ig A).

3. Glomerulonefrita proliferativă extracapilară (rapid progresivă)- poate fi:

- idiopatică;
- secundară: panarterita nodoasă (PAN), LES, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, purpura Henoch-Schönlein.

4. Glomerulonefrita membranoproliferativă (mezangiocapilară)

5 Glomerulonefrita endocapilară focală şi segmentară - apare în purpura Henoch-Schönlein, endocardita infecţioasă.

Clinic:

Nefropatiile glomerulare acute pot îmbrăca diverse aspecte clinice, descriindu-se următoarele sindroame:

- sindromul nefritic acut - expresia clinică a GNA cea mai des întâlnită în practică;
- sindrom nefritic rapid progresiv (GN rapid progresivă);
- sindromul nefrotic - forma foarte rară a GNA.

Aceste sindroame sunt combinaţii ale perturbărilor clinice elementare ce caracterizează injuria glomerulară şi anume: proteinuria, hematuria, reducerea ratei filtrării glomerulare, alterarea excreţiei sodiului şi apei exprimată clinic prin edeme, congestie circulatorie, HTA.

1. Sindromul nefritic acut: este caracterizat printr-un debut adesea brutal, cu proteinurie şi hematurie în grade variabile, cu scăderea ratei filtrării glomerulare, retenţie de sodiu şi apă ce determină apariţia de edeme, HTA şi oligurie. Acest sindrom este frecvent precedat de infecţii microbiene şi are, de regulă, evoluţie către vindecare. În general se pune din punct de vedere clinic semnul egalităţii între GNA şi sindromul nefritic acut, ceea ce nu este totdeauna adevărat. Din punct de vedere morfopatologic, aşa cum am menţionat, mai multe tipuri de leziuni glomerulare pot evolua cu sindrom nefritic acut.

Sindromul nefritic acut poate îmbrăca diverse aspecte de la forma tipică (ce asociază hematurie, proteinurie, HTA, edeme, oligurie cu sau fără IR) până la forme pauci sau asimptomatice (ce pot fi exprimate clinic numai prin hematurie macroscopică sau microscopică sau hematurie la care se asociază unul din elementele ce definesc sindromul nefritic).

Nu există sindrom nefritic acut fără hematurie (macroscopică sau microscopică).

Clinic:

Hematuria:

- de regulă este macroscopică; poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei suferinţe glomerulare acute;
- hematuria este patologică când depăşeşte 1000/min (proba Addis) sau 5 hematii/mm^3 (proba Stanfeld-Webb) şi este macroscopică la valori peste 1.000.000/min, respectiv 500/mm^3;
- prezenţa cilindrilor hematici permite afirmarea cu certitudine a originii glomerulare a acesteia;
- hematiile sunt dismorfe datorită trecerii lor printr-o MBG lezată, dismorfismul eritrocitar având aceeaşi semnificaţie ca şi prezenţa cilinrilor hematici;
- hematuria se poate însoţi de leucociturie, dar întotdeauna aceasta rămâne inferioară hematuriei.

Edemul renal

- principala manifestare clinică în forma acută a sindromului nefritic;
- este una din expresiile hipervolemiei;
- nu este dependent de nivelul proteinuriei, ci de oligoanuria iniţială;
- instalare rapidă, brutală;
- regresie spontană după vindecarea leziunilor glomerulare;
- poate fi localizat (în regiunile declive - gambe sau zona sacrată) sau generalizat;
- este alb, moale, pufos şi nedureros.

Hipertensiunea arterială

- cvasiregulă în sindromul nefritic acut;
- mecanismele de apariţie a HTA în sindromul nefritic sunt:

a) retenţia de apă şi sare ce duce la hipervolemie;

b) ischemie renală cu eliberarea de substanţe presoare renale (renină-angiotensină-aldosteron). În sindromul nefritic acut rolul principal în instalarea HTA îl are retenţia hidrosalină;

- HTA este sistolo-diastolică;
- PA sistolică nu depăşeşte 200 mmHg;
- este corelată clinic cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin şi paraclinic cu hematuria;
- ameliorarea/dispariţia se corelează cu regresiunea leziunilor;
- participă ca factor primordial în apariţia fenomenelor de insuficienţă ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

Tulburări de diureză

- oligurie iniţială - este tranzitorie şi apare datorită retenţiei de sare şi apă;
- când boala debutează anuric şi când oligoanuria persistă - prognostic nefavorabil.

Insuficienţa renală

- de regulă este minimă şi numai rareori prezintă valori mari necesitând epuraţia extrarenală.

Paraclinic

Proteinuria

- proteinuria este considerată patologică atunci când depăşeşte 0,15 g/24 ore;
- valori obişnuite: 1-3 g/24 ore, rareori având rang nefrotic;
- compoziţia proteinuriei are mare importanţă, proteinuriile glomerulare conţinând întotdeauna în mod predominant albumină.

Cilindruria - însoţeşte proteinuria (cilindri hialini) şi hematuria (cilindri eritrocitari).

Hematuria

- coexistă cu cilindruria eritrocitară; aspectul dismorfic al eritrocitelor traduce originea sa înaltă, glomerulară;
- uneori este unica manifestare a sindromului nefritic acut.

Semne funcţionale renale - scade filtrarea glomerulară (măsurată prin clearance-ul creatininei); este semn funcţional pasager; densitatea urinară spontană este normală; valorile peste 1020 ale densităţii urinare spontane sugerează o proteinurie masivă.

2. Sindromul nefritic rapid progresiv: este un sindrom caracterizat prin scăderea progresivă a funcţiei renale, adesea cu oligurie. Acesta se asociază, inconstant, cu infecţii microbiene ce preced afecţiunea glomerulară şi înregistrează, rareori, remisiuni spontane.

3. Sindromul nefrotic: este caracterizat prin debut insidios, cu proteinurie mare (peste 3,5 g/24 ore) însoţită de scăderea albuminei plasmatice (sub 3 g /24 ore). Aceste modificări se însoţesc de edeme, hiperlipemie şi lipidurie.

Aceste sindroame clinice apar în contextul afecţiunilor glomerulare primare sau a nefropatiilor glomerulare secundare (asociate infecţiilor, bolilor de sistem sau afecţiunilor ereditare).

Pentru clinician este utilă împărţirea GNA în:

1) GNA hipocomplementemice (complement seric scăzut)

a) GNA ce apar în cadrul bolilor de sistem

- LES
- endocardita bacteriană
- nefrita de shunt
- abcese viscerale

b) boli renale

- GNDA poststrepococică
- GN membrano-proliferativă

2. GNA normocomplementemice (la care nu se înregistrează scăderea complementului seric)

a) GNA ce apar în cadrul bolilor de sistem

- granulomatoza Wegener
- purpura Henoch-Schönlein
- sindrom Goodpasture
- PAN

b) boli renale

- boala Berger
- GN mezangiale proliferative

Evoluţie:

Evoluţia GNA depinde de vârsta bolnavului, etiologia GNA, forma anatomopatologică, tratamentul aplicat.

1. evoluţie obişnuită către vindecare - GNDA endocapilară
2. evoluţie frecventă către vindecare - GNA din purpura Henoch-Schönlein
   - nefropatia cu Ig A (- boala Berger)
3. evoluţie rapidă, foarte frecventă către IRC - GN rapid progresive
   - GN membranoproliferative

Dacă după 6-12 luni de la debutul afecţiunii glomerulare acute nu s-a înregistrat remisiunea, se consideră boala ca evoluând spre cronicizare. Clinic aceasta se exprimă prin:

- **sindrom nefritic cronic:** este un termen ce descrie degradarea progresivă a funcţiei renale, insidios, acompaniată în grade diferite de proteinurie, hematurie, HTA. Evoluţia este progresivă către IRC în cele mai multe din cazuri.
- **anomalii urinare persistente:**

- hematuria, atât cea macroscopică, cât şi cea microscopică, poate apărea sub formă recurentă sau persistentă cel mai adesea fiind însoţită de proteinurie.

- proteinuria asimptomatică este, de regulă, mică sau medie (nu depăşeşte 3 g/24 ore) şi poate să se însoţească de hematurie.

N.B. au fost descrise cazuri de vindecare şi după doi ani de la episodul glomerular acut, mai ales în glomerulopatiile cu anomalii urinare persistente.

Prognostic:

Prognosticul depinde de:

- vârstă - prognosticul este mai sever la adulţi faţă de copii;
- sindrom nefrotic - existenţa acestuia este factor de prognostic nefavorabil;
- HTA - este un factor de accelerare a evoluţiei către IRC;
- răspunsul la tratament - au prognostic bun GNA ce se remit sub tratament;
- forma histopatologică - este elementul fundamental în aprecierea prognosticului.

Tratament:

Tratamentul GNA este individualizat la fiecare formă în parte.

GLOMERULONEFRITE ACUTE INFECŢIOASE

GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică (GNPS) este o afecţiune a copilului, frecvenţa cea mai mare înregistrându-se între 5-15 ani; este rară înainte de 2 ani şi după 40 ani. Este preponderentă la bărbaţi - B:F=2:1. Frecvenţa reală a bolii este necunoscută din cauza numărului mare de forme subclinice (de 4 până la 10 ori mai frecvente decât formele clinice). GNPS reprezintă 60-80% din toate GNA.

Etiologie:

GNPS apare după infecţii faringiene sau cutanate produse de streptocii beta hemolitici. Dintre aceştia numai anumite tipuri serologice, cunoscute sub numele de streptococi "nefritigeni" sunt responsabile de apariţia GNPS. S-au descris 12 grupuri de streptococi beta hemolitici, grupele A, C şi G fiind cel mai des întâlnite la pacienţii cu GNPS. În cadrul grupei A s-au descoperit 40 tipuri serologice, dintre care tipul 4 şi 12 sunt considerate intens nefritigene. Riscul dezvoltării GNPS după infecţia streptococică cu aceste tipuri este de 10-15%. Un rol important în apariţia GNPS îl are reactivitatea organismului precum şi prezenţa anumitor factori favorizanţi: regim carenţat proteic, frig, umezeală.

Patogenie:

Date morfologice, clinice şi serologice sugerează că GNPS este o boală a complexelor imune, din punct de vedere patogenic GNPS având mari similitudini cu boala serului. În ambele situaţii se înregistrează creşterea producţiei de Ig, apariţia de complexe imune circulante, scăderea tranzitorie a complementului seric. De asemenea în ambele situaţii se înregistrează o completă rezoluţie a bolii în timp scurt. Nefrotoxicitatea complexelor imune este greu de dovedit experimental.

Antigenul solubil streptococic a fost găsit extrem de rar în glomerul. Cauza absenţei acestuia poate fi posibila denaturare a materialului antigenic în glomerul sau saturarea antigenului cu anticorpii specifici.

Natura exactă a antigenului streptococic implicat în formarea complexelor imune nu este încă cunoscută. S-a detectat prezenţa exotoxinei streptococice, a IgG şi a C3 în complexele imune circulante la pacienţii cu GNPS, dar astfel de complexe s-au găsit la mulţi pacienţi care aveau infecţii streptococice, neînsoţite de GNPS. De asemenea s-a descoperit prezenţa în mezangiul glomerular a unui antigen derivat din streptococii nefritigeni (endostreptotoxina), dar se pare că nici acesta nu este fragmentul antigenic responsabil de apariţia GNPS deoarece prezenţa sa a fost detectată doar la debutul afecţiunii.

Pentru a explica patogenia GNPS au fost elaborate următoarele ipoteze:

1. antigenele streptococice circulante, derivate din tulpinile nefritigene (endostreptotoxina sau alt antigen cationic citoplasmatic), se fixează pe structurile glomerulare cu încărcătură anionică (Ag plantate) şi induc formarea in situ de complexe imune.

2. antigenele streptococice (printr-o exotoxină - sialidaza) induc alterarea moleculelor de IgG autologe care se fixează la nivel glomerular şi generează un răspuns anti IgG, formându-se complexe IgG - anticorpi anti IgG.

3. reacţie încrucişată a anticorpilor antistreptococici cu structurile glomerulare.

Formarea complexelor imune are ca rezultat activarea complementului, activarea cascadei coagulării şi eliberarea factorilor chemotactici ai PMN.

Rolul imunităţii mediate celular în patogenia GNPS rămâne incert; s-au găsit frecvent monocite şi limfocite T în infiltratul celular glomerular. Există, de asemenea o corelaţie între infiltrarea monocitară şi proteinurie. S-a observat experimental că apariţia proteinuriei poate fi prevenită prin administrarea de ser antimacrofagic şi de ciclosporină.

Producţia de citokine este evenimentul major în răspunsul imun mediat celular. În GNPS s-au găsit în circulaţie valori crescute ale interleukinei-6, a factorului de necroză tumoral şi a factorului de creştere derivat din plachetele sanguine, în prima săptămână a bolii.

Aspecte genetice: incidenţa crescută familială a glomerulonefritei acute poststreptococice a fost observată încă din 1806 de către Well. O legătură certă între antigenele de histocompatibilitate şi frecvenţa de apariţie a bolii nu s-a găsit încă. S-ar părea că HLA DR1 este mai frecvent întâlnit la pacienţii cu glomerulonefrită poststreptococică. Pe de altă parte HLA DR 4 este legat de pacienţii care nu sunt afectaţi de GNPS.

Clinic:

a) infecţia streptococică ce precede nefrita

GNPS are debut brutal fiind precedată cu 1-4 săptămâni de o infecţie streptococică cu streptococ hemolitic nefritigen.

Infecţia streptococică este situată cel mai adesea la nivelul tractului respirator superior (2/3 cazuri): amigdalite, laringite, bronşite. Infecţia streptococică faringiană se poate

manifesta numai prin dureri la nivelul gâtului sau prin inflamaţie amigdaliană, febră, adenopatie cervicală.

Pe locul al doilea, ca frecvenţă, se situează scarlatina.

Infecţiile streptococice cutanate (impetigo, erizipel, ectima) ocupă locul al treilea, ca frecvenţă. Impetigo streptococic este caracterizat de grupuri de vezicule mici care se sparg rapid şi lasă leziuni acoperite de o crustă groasă. Limfadenopatia regională este prezentă în 90 % cazuri.

Pe ultimul loc se situează reumatismul articular acut. Asocierea extrem de rară dintre GNPS şi RAA (amândouă fiind afecţiuni induse de acelaşi agent etiologic - streptococul beta-hemolitic şi având aceeaşi patogenie - boală a complexelor imune) se explică prin faptul ca anumite tipuri de streptococi sunt incriminate în producerea RAA, pe când GNPS este determinată de alte tipuri de streptococi (nefritigeni).

b) perioada de latenţă

Perioada de latenţă este în general de 7-14 zile pentru GNPS postfaringiene şi 14-28 zile pentru GNPS post piodermale.

Deoarece există o perioadă de latenţă între infecţia faringiană streptococică şi debutul GNPS aceasta se mai numeşte şi „nefrita postfaringitică". Absenţa perioadei de latenţă sau o perioadă de latenţă foarte scurtă, de numai câteva zile între infecţia de tract respirator şi apariţia manifestărilor glomerulare indică, în general, exacerbarea unei afecţiuni glomerulare preexistente, şi poartă numele de „nefrita sinfaringitică" fiind caracteristică nefropatiei cu IgA, purpurei Henoch-Schönlein, GN membranoproliferative.

c) nefrita acută

Formele subclinice de glomerulonefrită sunt mult mai frecvente decât formele simptomatice.

Sindromul nefritic acut (hematurie, edeme, hipertensiune, oligurie) este cea mai frecventă manifestare a GNPS. În urma studiilor clinice s-a constatat că numai 4% din cazuri prezintă simptomatologia clinică completă (edeme, hematurie, HTA, oligurie) restul de 96% cazuri având numai două din simptomele menţionate. Hematuria şi edemele sunt cele mai frecvente simptome.

- **Hematuria** este prezentă la toţi pacienţii cu GNDAPS (100% cazuri) şi uneori ea poate fi singurul indicator al afectării glomerulare. Hematuria poate fi macroscopică în 70% cazuri şi este descrisă ca urină colorată roşu-brun, tulbure (aspect de zeama de carne). În cazul în care hematuria macroscopică este severă, pacienţii pot acuza disurie, putând exista riscul confuziei cu infecţia de tract urinar, mai ales în situaţia în care în sumarul de urină sunt prezente, pe lângă hematii şi leucocite.
- **Edemele** sunt periorbitare şi mai accentuate dimineaţa. Apar cu o frecvenţă de 70%. În lipsa edemelor evidente se poate observa o creştere în greutate a pacientului. Cauza acumulării de fluide este multifactorială:

1) scăderea ratei filtrării glomerulare prin reducerea suprafeţei de filtrare datorită reacţiei inflamatorii glomerulare; se produce astfel o scurtcircuitare glomerulară;

2) retenţia de apă şi sare prin creşterea reabsorbţiei tubulare;

3) proteinuria - care are un rol redus în apariţia retenţiei hidrice.

- **Oliguria:** multi pacienţi prezintă oligurie. Anuria este rară şi persistenţa ei sugerează GNRP.
- **HTA** este mică sau moderată şi este secundară retenţiei de sodiu şi apă. HTA poate fi uneori severă producând encefalopatie hipertensivă manifestată prin cefalee, tulburări

vizuale, alterări senzoriale, comă sau convulsii. Congestia circulatorie secundară expansiunii volumului lichidelor extracelulare este prezentă cu precădere la pacienţii vârstnici şi se manifestă prin dispnee, ortopnee, tuse, galop, edem pulmonar, congestia venelor jugulare.

Simptome sistemice: febră, vărsături, dureri abdominale - apar mai frecvent la copii. Paloarea este determinată de anemia de diluţie şi edeme. Aproximativ 5-10 % dintre pacienţi acuză dureri lombare ce sunt consecinţa distensiei capsulei renale datorită edemului parenchimului renal.

FRECVENŢA MANIFESTĂRILOR CLINICE ÎN GNDA

	copii(%)	adulţi vârstnici(%)
hematurie	100	100
proteinurie	80	92
edeme	90	75
hipertensiune	60-80	83
oligurie	10-50	58
dispnee/IC	<5	43
proteinurie nefrotică	4	20
azotemie	20-40	83
mortalitate precoce	<1	20

Paraclinic

1. Examenul urinei:

Hematuria este prezentă la toţi pacienţii cu GNPS. Ea poate fi macroscopică sau microscopică. Majoritatea hematiilor din sediment sunt dismorfe. Hematuria se poate însoţi de cilindri hematici, hialini, sau granuloşi.

Originea glomerulară a hematuriei este dovedită de:

- dismorfismul eritrocitar (hematii ce au traversat filtrul renal);
- prezenţa cilindrilor hematici (ce se formează în tubul contort proximal prin fixarea hematiilor ce au traversat MBG în matricea proteică).

Prezenta cilindrilor ciroşi precum şi a celor de dimensiuni mari, este sugestivă pentru exacerbarea unei nefropatii preexistente sau pentru o afectare glomerulară apărută în cadrul unei boli de sistem (vasculite, LES).

- Proteinuria este adesea prezentă, având în cea mai mare parte a cazurilor valori de sub 2g/24h. La 30% dintre pacienţi proteinuria poate fi de rang nefrotic. Proteinuria este neselectivă şi uneori poate conţine PDF.
- Densitatea urinară se păstrează în limite normale deoarece funcţia tubulară este păstrată.
- Excreţia urinară de sodiu este redusă.

2. Examenul sângelui:

- Produşii de retenţie azotată: valorile creatininei serice sunt în general în limite normale; se pot înregistra uneori creşteri uşoare ale ureei serice;
- Anemie normocromă normocitară, secundară hemodiluţiei;
- Hipoalbuminemie prin hemodiluţie şi prin pierderi urinare;
- Hiponatremie diluţională;

● Acidoză hipercloremică cu hiperkaliemie prin acidoză tubulară tip IV care apare ca urmare a supresiei activităţii reninei plasmatice secundară expansiunii volumului extracelular;

● Reactanţii de fază acută au valori mult crescute - VSH>100mm/h;

● PCR (proteina C reactivă) care este considerată ca şi „marker" al infecţiei streptococice, absenţa acesteia obligând reconsiderarea diagnosticului.

3. Determinări hormonale:

● Activitatea reninei plasmatice şi aldosteronul plasmatic sunt scăzute în faza acută, edematoasă a GNPS, sugerând un răspuns compensator primar ce apare ca urmare a retenţiei de lichide;

● Factorul natriuretic atrial are valori crescute;

● Prostaglandinele urinare E2 şi F2 şi kalikreina excretate urinar sunt reduse, datorită, probabil, scăderii ratei producţiei renale a acestora.

4. Examene microbiologice:

Deşi există o perioadă de latenţă între infecţia streptococică şi GNPS, culturile prelevate din faringe sau piele pot evidenţia prezenţa streptococului beta hemolitic. Deoarece 20% din copii sunt purtători asimptomatici de streptococi la nivelul nazofaringelui, prezenţa streptococului în exsudatul faringian nu poate fi folosită ca singur criteriu de diagnostic al GNPS.

5. Examene serologice:

● Anticorpii antistreptococici reprezintă semne indirecte ale infecţiei recente. Unii dintre aceştia sunt îndreptaţi împotriva antigenelor streptococice extracelulare; aceştia sunt: antistreptolizina O (ASLO), antistreptokinaza (ASK-aza), antihialuronidaza (AH-aza), antideoxiribonucleaza B (ADN-aza B), antinicotiladeninedinucleotidaza (ANAD-aza). Titrul ASLO începe să crească (peste 200 UT) la 10-14 zile după infecţia faringiană streptococică, are valoare maximă după 3-4 săptămâni, apoi scade. Nu există o relaţie directă între nivelul ASLO şi dezvoltarea unei GNPS sau severitatea acesteia. În infecţiile cutanate legarea streptolizinei de lipidele din piele produce scăderea răspunsului imun la acest antigen, astfel titrul ASLO va fi redus. În această situaţie titrul antihialuronidazei şi al antideoxiribonucleazei este specific şi prezent în 90% cazuri. În practică se foloseşte streptozim-testul ce reprezintă determinarea globală a anticorpilor îndreptaţi împotriva antigenelor streptococice extracelulare. Acesta se foloseşte ca test screening.

Există şi anticorpi îndreptaţi împotriva endostreptolizinei (acesta fiind un antigen derivat din streptococii nefritigeni). Aceştia au titruri ridicate o perioadă îndelungată (9-12 luni).

● Unul dintre cei mai importanţi parametri utilizaţi în investigarea pacienţilor cu GNPS este complementul seric. Activitatea complementului hemolitic şi a fracţiunii C3 a complementului este scăzută în 90-100% cazuri. Nu există o corelaţie între nivelul scăzut al C3 şi severitatea nefritei. Nivelul complementului seric revine la normal după 6-8 săptămâni. Persistenta unui nivel seric scăzut al acestuia după această perioadă sugerează o altă afecţiune glomerulară: GN membranoproliferativă, nefrită lupică, GN asociată endocarditei sau abceselor viscerale.

● Crioglobulinele circulante pot fi găsite la majoritatea pacienţilor. Acestea conţin IgG poliClonale singure sau în combinaţie cu IgM şi/sau C3,

● Complexele imune circulante sunt constant prezente în faza iniţială a bolii.

● Imunoglobulinele IgG şi IgM au valori mult crescute şi revin la normal după 1-2 luni.

Anatomie patologică:

Biopsia renală este rareori indicată la pacienţii cu GNPS, ea nefiind necesară pentru stabilirea diagnosticului.

Indicaţii:

- Oligurie sau anurie prelungită (peste 3 săptămâni), proteinurie severă, azotemie marcată şi lipsa semnelor serologice de infecţie streptococică;
- Persistenţa hematuriei macroscopice sau a hipertensiunii mai mult de 2-3 săptămâni sau persistenţa proteinuriei cu/fără hematurie mai mult de 6 luni.
- Persistenţa nivelului scăzut al complementului seric C3 peste 6-8 săptămâni.
- **M.O.** În microscopia optică, la debut, glomerulii apar palizi, măriţi de volum cu lobulaţie accentuată. Se observă proliferarea difuză a celulelor endoteliale şi mezangiale (proliferare difuză endocapilară) însoţită de infiltrarea de polimorfonucleare şi monocite a lumenului capilar şi al mezangiului. Aceste modificări apar la nivelul tuturor glomerulilor. Pe versantul extern, subepitelial al MBG se observă depozite de fibrină dispuse în grămezi „humpsuri". În spaţiul Bowman şi lumenul tubular se găsesc hematii. Aceste modificări morfopatologice sunt descrise sub termenul de glomerulonefrită difuză proliferativă endocapilară. Datorită infiltrării glomerulului de către polimorfonucleare se mai foloseşte şi termenul de glomerulonefrită exsudativă. Celulele epiteliale sunt rareori implicate în procesul proliferativ. Proliferarea acestora poartă numele de semilune - glomerulonefrită crescentică (sau GN proliferativă extracapilară) - şi dacă apare la mai mult de 50 % din glomeruli este un factor de prognostic prost, exprimându-se clinic prin oligurie şi insuficienţă renală progresivă. După dispariţia semnelor clinice, se observă reducerea hipercelularităţii, cu dispariţia PMN din lumenul capilarelor glomerulare şi repermeabilizarea acestora.

În afara leziunilor glomerulare mai pot apărea leziuni şi la nivelul celorlalte structuri ale nefronului:

- **tubii** - degenerare focală a celulelor tubulare; în lumen sunt prezente hematii şi cilindri hematici;
- **interstiţiul** - edem inflamator;
- **vasele** - au aspect normal.

- **M.E.** În microscopia electronică se observă cel mai constant şi mai caracteristic semn al GNPS: depozite electronodense în formă de dom, dispuse caracteristic subepitelial. Aceste „humpsuri" apar încă de la debutul afecţiunii şi diminuă după 4-6 săptămâni. În evoluţie ele dispar complet şi numai rareori pot persista încă câţiva ani ca şi depozite încorporate în MBG a capilarului glomerular (humpsuri atipice). Persistenţa humpsurilor se asociază cu persistenţa anomaliilor urinare. Se pot observa deseori şi depozite mici dispuse mezangial şi/sau subendotelial. Prezenţa acestora din urmă depozite în număr mare şi pe arii întinse reprezintă un factor de prognostic prost.

În afara prezenţei depozitelor, la nivel glomerular se observă că celulele endoteliale sunt edematiate, MBG prezintă zone îngroşate ce alternează cu porţiuni subţiate, iar mezangiul este mărit atât prin proliferarea celulelor mezengiale, cât şi prin creşterea matricei mezangiale.

- **I.F.** Modificările anatomopatologice descrise în M.O. şi M.E se întâlnesc la toţi pacienţii cu GNPS. În imunofluorescenţă însă se descriu trei aspecte diferite:

1. aspectul de cer înstelat s-a descris la 30% din biopsiile renale şi este caracterizat printr-o dispunere granulară, fină şi neregulată a depozitelor de Ig şi/sau C3 de-a lungul

MBG precum şi în mezangiu. Acest aspect se observă în primele două săptămâni de boală şi se asociază cu prezenţa unei marcate hipercelularităţi endoteliale şi mezangiale şi cu un bogat infiltrat inflamator leucocitar.

2. aspectul mezangial apare în 45% cazuri şi este caracterizat de dispunerea Ig şi/sau C3 predominant în regiunea axială glomerulară. Acestui pattern imunofluoroscopic îi corespunde în M.O. şi M.E. hipercelularitate mezangială; s-a observat că apare mai frecvent la persoane tinere asociind un prognostic pe termen lung foarte bun.

3. aspectul în ghirlandă apare în 25% cazuri şi este caracterizat prin depunerea de-a lungul vaselor capilare glomerulare de Ig şi/sau C3. Acest aspect apare mai frecvent la bărbaţi şi la pacienţii cu proteinurie mare şi are un prognostic prost pe termen lung (clinic - proteinurie persistentă şi evoluţie către IRC, iar PBR efectuată ulterior arată leziuni de glomeruloscleroză).

Imunoglobulinele din depozite sunt de tip IgG. În evolutie depozitele de Ig şi complement pot persista luni sau chiar ani de zile după vindecarea clinică.

Evolutie şi prognostic

La pacienţii cu GNPS tulburările de diureză dispar după 7-10 zile de la debut, hipertensiunea şi azotemia după 1-2 săptămâni. Hematuria şi proteinuria dispar, la copii, după 6 luni, în procent de peste 90%. La 60% din adulţi proteinuria poate persista peste 1 an şi la 30% chiar peste 2 ani. La copii prognosticul este foarte bun; la adulţi GNPS poate evolua către cronicizare. S-a observat ca GNPS care nu prezintă proteinurii importante persistente, precum şi lipsa leziunilor de tip „crescent“ (semilune) evidenţiate la debut, înregistrează un prognostic bun la 10-20 ani. Dacă PBR efectuată la debut evidenţiază „crescensuri'“ extinse la un număr mare de glomeruli în M.O., prezenţa de „humpsuri'“ atipice în M.E., şi aspectul de leziuni în ghirlandă în I.F. evoluţia va fi nefavorabilă, mai ales dacă asociază clinic proteinurie persistentă sau HTA persistentă.

Tratament

Nu se poate realiza o imunizare activă împotriva streptococului nefritigen. Terapia antimicrobiană (penicilină sau eritromicină) aplicată precoce a persoanelor afectate precum şi familiei acestora poate preveni extinderea infecţiei streptococice, dar nu şi apariţia GNPS. S-a observat totuşi că tratamentul antimicrobian poate atenua severitatea simptomatologiei GNPS. Utilizarea antibioticelor pe scară largă a redus incidenţa GNPS în ţările dezvoltate.

Tratamentul pacientilor cu GNPS acută este simptomatic.

Restricţia de sodiu şi apă precum şi folosirea judicioasă a diureticelor de ansă (furosemid) este utilă pacienţilor cu congestie circulatorie, hipertensiune şi edeme. Sunt contraindicate diureticele ce economisesc potasiul (spironolactona, triamteren, amilorid).

HTA severă sau medie se tratează cu blocanţi de calciu, hidralazină, nitroprusiat de sodiu şi diuretice de ansă. Deoarece activitatea reninei plasmatice este redusă la aceşti pacienţi, IEC şi betablocanţii (propranolol, metoprolol) teoretic sunt mai putin utilizaţi. Cu toate acestea, în practică s-a observat scăderea PA după terapia cu captopril la aceşti pacienţi.

Repausul la pat se recomandă celor cu edeme marcate, hematurie şi HTA severă. Restricţia de proteine este necesară celor cu azotemie marcată. Câteodată sunt necesare câteva şedinţe de HD pentru cei cu azotemie mare sau hiperpotasemie.

Schemele de tratament a glomerulonefritei crescentice poststreptococice sunt contradictorii. Sunt autori care consideră obligatoriu, la adulţi, introducerea tratamentului cu corticosteroizi în doze mari, pentru o scurtă perioadă de timp sau imunosupresoare.

La copii, studiile comparative între două loturi, unul tratat cu simptomatice şi celălalt tratat cu CS sau IS au arătat rezultate identice.

GLOMERULONEFRITE ACUTE NESTREPTOCOCICE

A. GN ASOCIATĂ ENDOCARDITELOR BACTERIENE

Etiopatogenie

Afectarea renală din cadrul endocarditelor bacteriene este rezultatul leziunilor prin complexe imune a glomerulilor precum şi a vaselor sanguine. Leziunile tubulointerstiţiale însoţesc adesea afectarea glomerulară şi sunt determinate pe de o parte de factorul infecţios, iar pe de altă parte sunt legate de acţiunea toxică a terapiei antibiotice asupra structurilor tubulare.

Germenii mai frecvent incriminaţi sunt:

- streptococ beta hemolitic;
- streptococ viridans;
- stafilococ aureus;
- stafilococ epidermidis;
- enterococ;
- gonococ;
- pseudomonas aeruginosa;
- chlamydia;
- fungi.

Cel mai des sunt afectaţi pacienţii imunodeprimaţi, alcoolicii, bătrânii şi cei ce folosesc droguri administrate i.v.

Endocardita infecţioasă apare adesea ca rezultat al suprainfectării valvelor cardiace ce prezintă anomalii congenitale. Uneori endocardita poate apărea pe valve indemne în:

- septicemii cu germeni extrem de virulenţi ca: staphylococcus aureus, streptococcus beta hemolitic, streptococcus pneumoniae;
- catetere centrale suprainfectate;
- utilizarea de ace nesterile pentru injecţii i.v.

Clinic:

Este o afecţiune fulminantă cu distrucţia rapidă a valvelor, asociindu-se adesea cu miocardită, precum şi cu alte infecţii la distanţă (meningită, pneumonii, flebite).

Simptomele clinice depind de virulenţa agentului patogenic precum şi de gradul afectării cardiace.

- simptome nespecifice ca: febră, astenie, artralgii sau artrite;
- cardiac - apariţia de sufluri sau modificarea suflurilor cardiace preexistente;
- splenomegalie;
- hemoragii „în aşchie" la nivelul patului unghial şi mult mai rar, hemoragii retiniene şi subconjunctivale.

Frecvenţa apariţiei glomerulonefritei în endocardita infecţioasă este de 20-24%.

Paraclinic:

- anemie normocromă, normocitară asociată cu o leucocitoză semnificativă;
- teste de inflamaţie nespecifice pozitive: VSH, PCR;
- sumar de urină cu hematurie, cilindri hematici şi proteinurie în grade variabile;

- hemoculturile sunt pozitive în 70% din cazuri;
- factorul reumatoid, crioglobulinele şi complexele imune circulante sunt inconstant prezente;
- nivelul complementului seric C3 şi C4 este scăzut în faza acută a bolii;
- valorile creatininei şi ureei serice depind de gradul afectării renale, în general creşterea acestora fiind medie. Numai rareori se instalează IRA cu deteriorarea rapidă a funcţiei renale.

Morfopatologic

Biopsia renală relevă două aspecte distincte:

1. Aspectul anatomopatologic întâlnit într-o endocardită cu evoluţie fulminantă este similar cu cel din **GNPS - GN proliferativă endocapilară difuză:**

MO - proliferare endocapilară difuză cu sau fără crescenturi;

ME - depozite electronodense dispuse subepitelial şi subendotelial;

IF - depozitele sunt alcătuite din IgG, IgM şi C3.

2. în formele subacute leziunea renală este de tip **GN proliferativă focală şi segmentară** cu apariţia glomerulosclerozei dacă evoluţia este prelungită.

Leziunile glomerulare sunt însoţite aproape constant de leziuni tubulare ce constau în infiltrat interstiţial de monocite, atrofie tubulară şi fibroză. Afectarea tubulară poate fi agravată de către antibioticele prescrise pentru afecţiunea cardiacă.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru leziunile renale. Antibioterapia este esenţială în tratamentul acestei afecţiuni. Se iniţiază precoce tratamentul antibiotic conform antibiogramei. Este important de stabilit care este doza şi cât timp se va administra antibioticul pentru eradicarea focarului infecţios. Antiboiticele se administrează i.v., în general şase săptămâni.

La pacienţii cu afecţiuni valvulare cunoscute se va face profilaxia cu antibiotice în orice situaţii ce pot determina bacteriemie (ex. extracţii dentare).

B. GLOMERULONEFRITA DE SHUNT

Etiopatogenie

Tratamentul chirurgical al hidrocefaliei constă în inserţia unui cateter între ventriculul destins şi atriu sau cavitatea peritoneală prin vena jugulară sau vena cavă superioară.

O complicaţie frecventă a acestui procedeu este colonizarea acestui cateter. Aproximativ 30% din catetere se infectează şi, din acestea, 70% în primele două luni de la inserţie.

Totuşi între momentul inserţiei şi dezvoltarea nefritei de shunt există un interval lung de timp. Deşi infecţia cateterului este frecvent întâlnită în practică, numai 5% dintre cei infectaţi fac afectare glomerulară.

Agenţii microbieni cel mai frecvent implicaţi sunt: stafilococul epidermidis - în 70% din cazuri, urmat de stafilocul auriu - 20% cazuri, iar 10% alte tipuri de germeni.

Germeni implicaţi în nefrita de shunt:

Staphilococcus epidermidis;

Staphilococcus aureus;

bacillus subtilis;

bacillus cereus;

listeria monocytogenes;

pseudomonas acnes;
pseudomonas aeruginosa;
serratia;
peptococcus.

Colonizarea shuntului se produce cel mai adesea la locul inserţiei acestuia sau puţin mai jos de locul inserţiei. Anumite tipuri de S. epidermidis produc în exces o substanţă mucoidă care determină aderenţa bacteriei la suprafaţa lucioasă a cateterului şi în acelaşi timp formează un strat protector împotriva acţiunii lizozimului.

Afectarea glomerulară este consecinţa unei bacteriemii scăzute dar prelungite ce duce la formarea de anticorpi şi complexe imune circulante. Rolul antigenelor bacteriene a fost confirmat datorită descoperirii acestora atât în depozitele glomerulare, cât şi în CIC în unele cazuri.

Clinic:

- infecţia cateterului precede întotdeauna afectarea glomerulară;
- febra este totdeauna prezentă, adesea înregistrându-se subfebrilitate sau febră ondulantă;
- alte simptome: artralgii, astenie, anorexie, scădere ponderală, paloare, limfadenopatie, hepatosplenomegalie;
- uneori pot exista semne de creştere a tensiunii intracraniene;
- rareori apare HTA.

Sunt rare situaţiile când pacienţii pot fi total asimptomatici.

Paraclinic:

- anemie normocromă normocitară;
- leucocitoză, creşterea VSH, PCR;
- complementul seric este scăzut: fracţiunile C3,C4 şi C1q;
- la unii pacienţi s-a detectat prezenţa de factor reumatoid şi crioglobuline;
- hemoculturile pot fi pozitive;
- hematuria este frecvent microscopică şi numai rareori macroscopică;
-proteinuria este de grade variabile, în 25% cazuri având rang nefrotic.

Morfopatologic

Cel mai frecvent leziunile renale sunt de tip glomerulonefrită membranoproliferativă, în unele cazuri cu formare de semilune. În ME se descriu depozite subendoteliale electronodense care, în IF sunt alcătuite din IgM şi C3.

Rareori s-au descris leziuni de tip
- glomerulonefrită difuză proliferativă
- glomerulonefrită focală şi segmentară
- glomerulonefrită mezangială.

Tratament

Terapia antibiotică singură nu este suficientă, fiind necesară şi înlocuirea shuntului infectat.

Prognosticul este variabil, dar administrarea terapiei antibiotice adecvate, precum şi înlocuirea shuntului afectat duce la dispariţia anomaliilor urinare în majoritatea cazurilor.

Repetarea puncţiei renale după tratament arată cel mai adesea reducerea celularităţii glomerulare.

C. GLOMERULONEFRITA ASOCIATĂ ABCESELOR VISCERALE

Etiopatogenie

Glomerulonefritele asociate cu abcesele viscerale apar într-o multitudine de situaţii clinice.

Au fost descrise ca fiind asociate următoarelor **afecţiuni:**

- abcese cutanate multiple;
- infecţii pulmonare severe;
- afecţiuni granulomatoase cronice;
- proteze arteriale infectate;
- abcese cu localizări variate.

Agenţii bacterieni cel mai frecvent incriminaţi :

- Staphilococcus aureus - cel mai frecvent întâl
- Pseudomonas aeruginosa;
- E. Coli;
- Proteus mirabilis.

Clinic

Formele clinice pe care le îmbracă sunt variate pornind de la anomalii urinare minime până la forme fulminante cu afectarea severă a funcţiei renale. Sindromul nefrotic este rareori întâlnit în aceasta afecţiune.

Anatomopatologic

Formele histologice cel mai frecvent întâlnite sunt:

- glomerulonefrită difuză proliferativă;
- glomerulonefrită mezangială.

Alte forme rar întâlnite:

- glomerulonefrită membranoproliferativă;
- glomerulonefrită focală şi segmentară.

Tratament

Se administrează tratament antibiotic specific, eventual asanarea chirurgicală a focarului infecţios. Pacienţii cu afectare severă a funcţiei renale au, în general, prognostic prost.

D. GLOMERULOPATIA SIFILITICĂ

Etiopatogenie - treponema pallidum este agentul etiologic al sifilisului. Lezarea rinichiului în sifilis apare rar, fiind întâlnită mai ales în sifilisul congenital şi cel secundar.

Mecanismul glomerulopatiei sifilitice este prin CIC.

Anatomopatologic - nefropatie membranoasă; mai rar apare proliferare mezangială şi endotelială; spirochetele pot fi observate în interstiţiu, în celulele tubulare şi lamina tubulară.

- **IF** evidenţiază depozite fine, granulare de IgG şi C3 şi, ocazional, IgM în membrana capilarelor glomerulare şi în mezangiu. Se pot evidenţia uneori antigenul treponemal şi anticorpii îndreptaţi împotriva acestui antigen.
- **ME** evidenţiază îngroşarea variabilă a MBG precum şi depozite dense subepiteliale şi subendoteliale.

Clinic: nefropatia sifilitică îmbracă cel mai adesea forma clinică de sindrom nefrotic (proteinurie >3,5 g/24 ore), cu edeme voluminoase.

Rareori aspectul clinic poate fi de sindrom nefritic acut (hematurie, edeme, HTA, oligurie).

Tratament: penicilinoterapie.

Proteinuria dispare după 2-6 săptămâni de tratament.

E. AFECTĂRI GLOMERULARE ASOCIATE LEPREI

● **Leziuni renale** - lepra se însoţeşte de 2 tipuri majore de leziuni renale: amiloidoza secundară şi glomerulonefrita. Pacienţii cu amiloidoză au de obicei sindrom nefrotic, în timp ce pacienţii cu glomerulonefrită prezintă doar anormalităţi urinare asimptomatice; rar, în prezenţa GN crescentice, pot apărea IRA şi HTA. Amiloidoza renală evoluează progresiv către IRC.

● **Anatomopatologie**

Glomerulonefrita este mai frecventă decât amiloidoza. Cele mai frecvente forme sunt GN proliferativă mezangială şi GN proliferativă difuză.

ME: depozite dense subepiteliale şi în regiunile mezangiale.

IF: depozite granulare de IgG, C3 şi rar IgM, IgA şi fibrină în mezangiu şi de-a lungul pereţilor capilari.

Clinic

Se manifestă prin sindrom nefrotic (cel mai des) şi numai rareori ca sindrom nefritic acut.

● GN apare de obicei în cursul episoadelor de eritem nodos lepros şi se însoţeşte de complement seric scăzut şi prezenţa de CIC.

● Episoadele repetate de eritem nodos pot predispune la dezvoltarea amiloidozei, fiecare episod însoţindu-se de creşteri marcate şi persistente ale amiloidului A seric.

● Tratamentul specific antilepros sau de alt tip nu modifică evoluţia leziunilor renale.

F. NEFROPATII VIRALE

a. Boli glomerulare asociate hepatitei B

Etiopatogenie

Infecţia cu virusul hepatitic B se poate însoţi de 2 tipuri de afectări renale majore:
- de tip poliarterită nodoasă (poliangeită microscopică);
- GN.

● HBe este antigenul major din depozitele imune şi este considerat a juca rol în patogeneza bolii.

Anatomopatologic

GN îmbracă două forme: GN membranoasă
GN membranoproliferativă

● **GN membranoasă** - forma anatomopatologică mai frecventă la copii între 2-12 ani.

MO: leziuni de GN membranoasă.

ME: particule virus-like în zonele subepiteliale şi subendoteliale şi în celulele glomerulare; pe lângă depozitele imune subepiteliale, pot apărea şi depozite subendoteliale şi mezangiale.

IF: IgG şi C3 de-a lungul peretelui capilar, mai rar IgM sau IgA.

GN membranoproliferativă

Clinic:

- sindrom nefrotic;
- HTA apare la mai puţin de 25% din pacienţi;
- IRC se dezvoltă rar;
- peste 80% din pacienţi afectaţi sunt de sex masculin;
- la copii nu există semne clinice sau de laborator de hepatită acută; adulţii au, de obicei, istoric de hepatită acută, transaminaze crescute şi aspect bioptic de hepatită cronică activă;
- la copii poate apărea remisiune spontană, dar la adulţi se înregistrează o evoluţie progresivă;
- în circulaţie se evidenţiază Ag HBs şi Ac anti-HBc; 60-80% au şi antigen HBe circulant;
- nivelele serice ale C3 şi C4 pot fi scăzute sau normale;

Tratament

La copii leziunile renale regresează spontan, în afară tratamentul corticoid (tratamentul cu corticoizi îngreunează eradicarea infecţiei virale şi creşte riscul transformării bolii acute în boala cronică).

b. Boli glomerulare asociate infecţiei cu virus hepatitic C

Anatomopatologic: GN membranoproliferativă.

IF: depozite de IgG, IgM şi C3 în glomeruli;

ME: structuri glomerulare crioglobulin-like.

● Majoritatea bolnavilor au hipocomplementemie (în special C4 scăzut), CIC, factor reumatoid tip IgM, crioglobuline crescute de tip IgG şi IgM, creşterea transaminazelor serice. Deşi în ser pot exista markeri virali, aceştia nu au fost evidentiaţi în glomeruli.

c. Nefropatia asociată cu HIV

Etiopatogenie

● Patogeneza exactă a nefropatiei asociată cu SIDA este necunoscută; se pare că mecanismul este prin complexe imune.

Anatomopatologic

Forma anatomopatologică pe care o îmbracă este de GN proliferativă focală şi segmentară.

MO - hipertrofia celulelor epiteliale viscerale care contin vacuole şi picături de absorbţie proteică; peretele capilarului glomerular este colabat, cu obliterarea lumenului, iar spaţiile Bowman sunt frecvent dilatate („collapsing glomerulopathy"); dilatare microchistică a tubilor renali din cortex şi medulară.

ME: incluziuni tubuloreticulare, în endoteliul vascular şi în celulele interstiţiale.

IF: depozite de IgM, C3 şi C1q în mezangiu şi peretele capilar.

● **Clinic:**

- sindrom nefrotic;
- hiperlipidemia poate să nu fie prezentă;
- proteinuria se poate asocia cu grade diferite de azotemie.

Caracteristic: nu apare HTA şi evoluţia către declin rapid al funcţiei renale (uremie) se dezvoltă în 4-6 luni, cu deces în mai puţin de 1 an în ciuda tratamentului de supleere prin dializă.

● **Paraclinic** - nu există nici o modificare de laborator specifică, exceptând markerii infecţiei cu HIV;

- ecografia evidenţiază nefromegalie;
- raportul CD4/CD8 este scăzut chiar la bolnavii asimptomatici cu sindrom nefrotic;
- complementul seric este normal.

Tratament - nu există experienţă cu privire la tratament. Corticoterapia poate fi urmată de scăderea proteinuriei, deşi poate precipita complicaţiile infecţioase la aceşti pacienţi deja imunodeprimaţi. Nu se cunoaşte efectul administrării de zidovudina (AZT), dar primele studii arată ineficienţa sa în prevenirea sau rezoluţia bolii renale. Tratamentul este în prezent paleativ, urmat de dializă.

PARAZITOZE

a. Glomerulopatia schistosomală

Etiopatogenie:

Schistosomiaza este o infecţie cronică produsă de o trematodă răspândită în Africa şi America de Sud.

Infecţia cu Schistosoma afectează în principal vezica urinară şi ureterele; rinichiul este afectat secundar. Tratamentul antiparazitar rezolvă leziunile renale.

Patogenie: mecanism imun prin CIC.

Anatomopatologic - diferite aspecte:

- iniţial expansiunea mezangiului prin depozite de material PAS - pozitiv fibrilar, apoi proliferare mezangială;
- depozite de amiloid în glomerul;

IF: depozite de IgG, IgE, IgM şi, mai rar, IgA şi C3; de-a lungul peretelui capilar şi în mezangiu se detectează antigene schistosomale.

ME: depozite în mezangiu şi în regiunile subendoteliale.

Clinic:

Afectarea renală apare rar în faza acută şi se manifestă în cursul bolii avansate.

- 60-70% au sindrom nefrotic, restul având proteinurie de rang nonnefrotic, rar selectivă;
- HTA este prezentă la <50% din cazuri;
- C3 este scăzut, iar în ser sunt prezente CIC.

Tratament:

Tratamentul cu medicamente antischistosomale (praziquantel sau oxaminiquina) este ineficient în modificarea evoluţiei afectării renale. O parte din bolnavi pot răspunde la tratament cu steroizi sau ciclofosfamidă. Evoluţia este progresivă spre IRC.

b. Nefropatia din malaria quarta

Etiopatogenie:

- mecanism - imun, antigenul malaric putând fi evidenţiat în rinichi la majoritatea pacienţilor.

Anatomopatologic:

- în **fazele precoce** se observă îngroşare segmentară şi focală a pereţilor capilari care pot avea dublu contur; îngroşarea este determinată de prezenţa de fibrile argirofile PAS-pozitive în regiunea subendotelială. Pe măsură ce boala avansează, se produce obliterarea lumenului capilar. Scleroza mezangială, iniţial segmentară, devine ulterior difuză. Proliferarea celulară este absentă. Se mai observă atrofie tubulară şi infiltrat interstiţial polimorfonuclear.

ME: îngroşarea peretelui capilar cu material membrană bazală-like în regiunea subendotelială.

IF: IgG şi IgM, iar în 25% din cazuri se găseşte antigenul Plasmodium malariae.
Clinic:
- afectează predominant copii şi adulţi tineri;
- febra este prezentă din stadiile precoce;
- după câteva săptămâni apar edeme generalizate şi ascită;
- TA este normală, cu excepţia cazurilor care au IRC avansată.

Paraclinic:
- în 80% din cazuri există proteinurie neselectivă şi hematurie microscopică;
- C3 este normal;
- colesterolul seric este mult crescut;
- parazitemia este detectabilă la 75% din pacienţi.

● **Tratament** - terapia antimalarică este ineficientă, ca şi cortizonul; nici agenţii citotoxici nu au efecte mai bune.

c. GN asociată cu malaria falciparum

● GN ocultă şi tranzitorie poate apărea frecvent în asociere cu infecţia cu Pl. falciparum.

Anatomopatologic

MO: mezangiul glomerular este hipercelular, cu matrice lărgită; se poate observa şi proliferare endotelială; în lumenul capilar există granule eozinofilice şi macrofage cu incluziuni pigmentare.

ME: depozite dense mezangiale şi subendoteliale

IF: depozite de IgM şi C3 şi ocazional IgG şi IgA în mezangiu şi pereţii capilari.

Evoluţie - leziunile glomerulare dispar în 4-6 săptămâni de la începerea tratamentului antimalaric.

d. GN din filarioză

Etiopatogenie

● Infestarea cu nematodele filariozice pot produce o glomerulopatie asociată frecvent cu sindromul nefrotic, dar debutul cu sindrom nefritic nu este neobişnuit;

● **Anatomopatologic** - leziuni proliferative mezangiale şi membranoproliferative. În pereţii capilari şi mezangiul glomerular sunt depozite de IgM, IgG şi C3.

● **Tratament** - la pacienţii cu sindrom nefritic la debut, tratamentul cu dietilcarbamazepină duce la rezoluţia leziunilor renale; la cei cu sindrom nefrotic, terapia nu influenţează evoluţia bolii.

GLOMERULONEFRITE ACUTE NEINFECŢIOASE

GLOMERULONEFRITE CE APAR ÎN CADRUL BOLILOR DE SISTEM

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Definiţie: boală autoimună sistemică caracterizată prin depuneri de complexe imune şi prezenţa de infiltrat inflamator în diverse organe.

Criteriile de diagnostic pentru LES

1. rash malar - eritem al eminentelor malare;
2. rash discoid - placarde eritematoscuamoase însoţite de atrofii ale pielii;
3. fotosensibilitate - rash ce apare sau este exacerbat de razele de soare;

4. ulceraţii orale - ulceraţii la nivelul mucoasei bucale;
5. artrite - artrite neerozive, nedeformante;
6. serozite - pleurite, pericardite;
7. afectare renală - proteinurie persistentă (>0,5 g/24 ore) sau prezenţa de cilindri în sediment (hialini, granuloşi, hematici, leucocitari);
8. afectare neurologică - psihoze (în absenţa altor cauze);
9. afectare hematologică - anemie hemolitică sau leucopenie (<4000/dl)sau limfopenie (<1500/dl) sau trombopenie (<100.000/dl);
10. perturbări imune - prezenţa de celule lupice, anticorpi anti-ADN, anticorpi anti-Sm sau reacţie fals pozitivă pentru sifilis;
11. anticorpi antinucleari - în titru ridicat.

Diagnosticul de LES se pune atunci când există patru sau mai multe criterii de diagnostic.

● Determinarea renală **în LES** este stabilită prin criterii clinice (proteinurie, sediment alterat, insuficienţă renală). Are frecvenţă variabilă.

● **Caracteristici clinice**

LES poate afecta orice sex la orice vârstă, cu predominanţa femeilor tinere - 90% din pacienţi sunt femei în decada a treia de vârstă.

● Afectarea renală este egal reprezentată la orice vârstă, cu debut precoce - de cele mai multe ori chiar de la diagnosticarea bolii.

Bolnavii cu LES pot dezvolta orice sindrom glomerular:

- 2/3 din bolnavi prezintă sindrom nefrotic, asociat sau nu cu grade variabile de insuficienţă renală (6% din SN au LES drept etiologie, iar dintre femeile tinere cu SN, 16% sunt diagnosticate cu LES);
- restul se prezintă la debut ca sindrom nefritic acut.

● După instalarea IRC, activitatea bolii tinde să scadă; la bolnavii dializaţi puseele de activitate sunt extrem de rare, însă odată apărute denotă un prognostic nefavorabil.

● **Teste de laborator**

1. Productia de anticorpi

a. Ac antinucleari

Detectarea lor în imunofluorescenţa indirectă oferă 90% sensibilitate, dar numai 70% specificitate pentru LES deoarece apar şi în alte afecţiuni.

b. Ac anti-ADN

În comparaţie cu Ac antinucleari, Ac anti-ADN dublu catenar sunt mai specifici, dar mai puţin sensibili (70%). Sunt diagnosticaţi prin testul imunofluorescenţei cu ADN nativ circular de Crithidia Luciliae. Ac anti-ADN monocatenar sunt mai frecvent depistati la pacienţi cu LES, dar au specificitate mică.

2. Complementul

În LES activ există niveluri scăzute ale CH50 şi ale tuturor componentelor C seric. Concentraţia serică C3 poate fi un indicator al activităţii bolii.

3. Complexe imune circulante

Determinarea concentraţiei CIC în LES oferă valori superioare normalului, dar valoarea clinică a investigaţiei este neglijabilă.

4. Studii genetice - dintre Ag HLA cu prevalenţă crescută în LES, HLA-B8 este cel asociat cu leziuni renale severe.

5. Analiza de urină: cazurile severe prezintă „sediment telescopat" cu eritrocite dismorfice, leucocite, cilindri hialini şi granuloşi. Proteinuria este neselectivă.

6. Diverse:

- leucopenie;
- VDRL fals pozitiv (printr-un autoanticorp pentru un ester ce conţine un epitop comun cu ADN-ul şi cardiolipina);
- test Coombs pozitiv;
- VSH crescută, asociată cu proteina C reactivă normală - asigură diagnosticul diferenţial al recăderilor LES cu boli infecţioase la orice bolnav febril;
- corelaţie slabă a colesterolemiei cu scăderea albuminemiei în sindromul nefrotic din LES.

Anatomie patologică

Modificarea patologică iniţială, comună tuturor tipurilor, este acumularea de Ig şi fracţiuni de complement la nivelul mezangiului.

Există asocieri între caracterele histologice şi gradul de activitate:

Nefrita lupică - indici de activitate şi cronicizare

Leziuni active	**Leziuni cronice**
● <u>Glomeruli</u>	
hipercelularitate	Glomeruloscleroză
necroza fibinoida	Crescenturi fibroase
cariorexis	
crescenturi celulare	
"wire loops"	
trombi hialini	
● <u>Tubi/interstiţiu</u>	
infiltrat leucocitar	Fibroză interstiţială
	Atrofie tubulară

Pe baza acestor indici se determină gradul de activitate sau cronicitate şi se apreciază prognosticul şi şansele de reuşită a terapiei. Biopsia este utilă pentru prognostic şi nu pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de nefrită lupică (acesta se pune în majoritatea cazurilor pe criterii clinice);

Tipuri anatomopatologice întâlnite în LES (clasificare OMS):

a. Glomeruli normali (clasa OMS I) - extrem de rară în LES = absenţa completă a leziunilor renale.

b. Glomerulonefrita mezangială - (clasa OMS II) = depozite exclusiv mezangiale cu creşterea celularităţii mezangiului (celule mezangiale sau monocite).

c. Glomerulonefrita proliferativă focală şi segmentală (clasa OMS III) - asociază la depozitele mezangiale acumulări de Ig.

d. Glomerulonefrita proliferativă (clasa IV OMS) - prezintă aceleaşi modificări descrise la clasa III, dar extinse la mai mult de jumătate din populaţia de glomeruli, cu dispoziţie uniformă.

- hipercelularitate extensivă: creşterea numărului celulelor mezangiale, endoteliale, a leucocitelor, cu degenerescenţa multor celule - cariorexis, picnoze;
- depozitele subendoteliale circumferenţiale determină îngroşarea pereţilor capilari - aspect „wire loop";
- crescenturi segmentare sau circumferenţiale;

e. Glomerulonefrita membranoasă (clasa V OMS)

f. Scleroza glomerulară (clasa VI OMS)

I. TRATAMENT

Tratamentul nefropatiei lupice este individualizat în raport cu forma clinică, tipul histologic, stadiul funcţional, gradul de activitate imunologică, vârsta, sexul, stările morbide asociate. Datele clinice, biologice şi imunologice stabilesc caracterul acut, cronic sau rapid progresiv al nefropatiei lupice, gradul de activitate şi disfuncţionalitatea renală.

Răspunsul terapeutic este evaluat prin controlul TA şi al edemelor, prin modificarea cantitativă şi calitativă a proteinuriei, prin cvasinormalizarea sedimentului urinar, scăderea valorilor retenţiei azotate, a titrului anticorpilor anti-ADN nativ dublu-catenar, valorile complementului şi elementele morfologice oferite de biopsia de control.

a. Regimul igienodietetic

Pe toată perioada acută a bolii se recomandă repausul la pat.

Raţia zilnică de proteine se determină în funcţie de gradul disfuncţionalităţii renale şi de nivelul proteinuriei. Regimul alimentar va fi **hiposodat** (NaCl <3g/zi) având în vedere corticoterapia, posibila prezenţă a edemelor şi HTA.

b. Corticoterapia

Cortizonul este suveran în lupus şi este indicat în toate tipurile de leziuni pe care le întâlnim în nefropatia lupică, reducând rata mortalităţii.

Ca regulă, corticoterapia este **contraindicată în GN cu IRC,** dar nefropatia lupică este una din rarele situaţii în care cortizonul este recomandat indiferent de nivelul creatininemiei. Frecvent - în pofida efectului hipercatabolic - valorile retenţiei azotate scad după iniţierea corticoterapiei. Uneori se impune recurgerea la hemodializă şi iniţierea concomitentă a corticoterapiei; după câteva şedinţe de hemodializă valorile retenţiei azotate pot reveni la valori apropiate de normal sau care nu impun continuarea hemodializei, ci doar a corticoterapiei.

- **Formele cu proteinurie sub 1 g/zi, de tip selectiv** nu necesită doze mai mari de 1 mg/kg/zi.
- **Formele cu proteinurie > 1g/zi, de tip neselectiv** impun doze de 1- 1,5 mg/kg/zi. Doza de atac se menţine în medie 3 săptămâni, până la ameliorarea sedimentului urinar, iar doza de întreţinere de 15-20 mg/zi se continuă 6-12 luni.
- Formele grave de nefropatie lupică care evoluează cu **oligoanurie şi HTA** - sugerând ca substrat morfologic excrescente glomerulare semilunare şi leziuni tubulointerstiţiale - se tratează cu doze de 1,5 mg/kg/zi sau pulse-therapy (trei zile consecutiv i.v. 1000 mg metilprednison) + 40 mg Prednison pe cale orală. Puls-terapia poate produce diselectrolitemii, psihoze, infecţii cu germeni oportunişti, dar dozele iniţiale mari au efect mai bun şi mai prompt, iar durata tratamentului este mai scurtă.

c. Imunosupresoarele

Se preferă, în ordine: ciclofosfamida, azatioprina (Imuran), clorambucil (Leukeran).

Cel mai frecvent se administrează ciclofosfamidă la care se asociază cortizonul în doze înjumătăţite pentru a reduce riscul toxicităţii ambelor medicamente. Terapia cu imunosupresoare impune repetarea periodică a hemogramei.

d. Plasmafereza

Realizează o epurare promptă şi eficientă a CIC, a crioglobulinelor şi a anticorpilor citotoxici.

Dezavantaje ale plasmaferezei: riscul infecţiilor; cost ridicat; durata scurtă a efectului.

e. Antiagregantele plachetare (dipiridamol, sulfinpirazona, aspirina) şi anticoagulantele (heparina, antivitamine K) sunt ineficiente în terapia nefropatiei lupice. La fel de ineficiente s-au dovedit levamisolul, ciclosporina, antimalaricele.

f. Hemodializa se indică în nefropatia lupică ajunsă în IRC - stadiul uremic.

PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

(purpura anafilactoidă, purpura reumatoidă)

a. Definiţie: este o vasculită sistemică ce se manifestă clinic prin:

1. afectare articulară - poliartralgii;
2. afectare digestivă - dureri abdominale difuze, diaree;
3. afectare cutanată - purpură, peteşii
4. afectare renală.

b. Clinic:

● **Manifestările renale** - au incidenţă variabilă şi pot asocia:

- hematurie micro- sau macroscopică;
- proteinurie (1/2 din bolnavi prezintă sindrom nefrotic impur);
- rar insuficienţă renală progresivă, în cele mai multe din cazuri instalată în primii 3-4 ani, mult mai rară după depăşirea acestei perioade;
- mai frecventă la bărbaţi şi la adulţi; evoluţia gravă este prezisă de proteinuria severă la debutul bolii;
- severitatea afectării renale nu concordă cu aceea a leziunilor articulare, abdominale sau dermice.

c. Paraclinic:

- titrurile IgA circulante sunt crescute la 50% din bolnavi;
- nivelurile complementului seric sunt cvasinormale.

d. Anatomopatologic - GN proliferativă mezangială.

e. Evoluţie

Purpura Schönlein-Henoch este o boală benignă, autolimitată, dar pot exista episoade recurente de rash, artralgii, simptome gastrointestinale şi hematurie după luni, ani de la episodul iniţial.

● Deteriorarea clinică tardivă la pacienţii aparent vindecaţi a fost găsită la 20-25% din cazuri, indicând necesitatea urmăririi pe termen lung a pacienţilor cu purpură Schönlein-Henoch.

Tratamentul - nu modifică evoluţia bolii renale.

Ţinând cont de frecvenţa remisiunilor spontane, de evoluţia intrinsecă favorabilă şi de lipsa de progresiune a leziunilor focale pare nejustificat şi nu se indică un program terapeutic agresiv.

Pacienţii cu leziuni crescentice, asociate cu SN sau cu insuficienţă renală progresivă au fost trataţi cu steroizi, citotoxice, anticoagulante sau plasmaferează intensivă. S-au comunicat rezultate bune în ameliorarea funcţiei renale.

VASCULITE

A. CLASIFICARE

1. Vasculitele vaselor mari (aortă şi ramurile principale):

● **Arterita temporală** (boala Horton, cu celule gigante) - este o arterită granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale, cu sediul predilect pentru artera temporală superficială. Apare la pacienţi > 50 ani.

● **Arterita Takayashu** - inflamaţie granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale. Apare la pacienţii < 50 ani.

2. Vasculitele vaselor medii (principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare, mezenterice):

● **Poliarterita nodoasă** - inflamaţie necrotizantă a arterelor mijlocii şi mici. Frecvent apare afectarea arterelor renale.

● **Boala Kawasaki** - arterita arterelor mari, mijlocii şi mici asociată cu limfadenopatie cutanată. Foarte frecvent sunt afectate arterele coronare. Pot fi afectate şi aorta şi sistemul venos. Apare frecvent la copii. Afectează vasele parenchimului renal.

3. Vasculitele vaselor mici (arterelor distale care se continuă cu arteriole: arterele renale arcuate şi interlobulare):

● **Granulomatoza Wegener** - inflamaţie granulomatoasă care implică tractul respirator şi vasculita necrozantă a vaselor mici şi medii: capilare, venule, arteriole şi artere. Frecvent apare GN necrotică. Caracteristic este prezenţa de anticorpi ANCA.

● **Sindromul Churg-Strauss** - inflamaţie granulomatoasă şi eozinofilică a tractului respirator cu vasculită necrozantă a vaselor mici şi medii, asociată cu astm bronşic şi eozinofilie. Anticorpii ANCA sunt prezenţi.

● **Purpura Henoch-Schönlein** - vasculită cu depozite imune, predominant IgA, a vaselor mici: capilare, venule sau arteriole. Tipic: afectare cutanată, intestinală şi glomerulară la care asociază artralgii şi artrite.

● **Poliangeita** (poliarterita) microscopică - vasculită necrozantă cu depozite imune reduse sau fără depozite imune, care afectează vasele mici (capilare, arteriole sau venule). Poate fi prezentă şi arterita necrozantă a arterelor mici şi medii. Foarte frecvent apare GN necrotică. Afectează capilarele pulmonare. ANCA sunt prezenţi.

B. PATOGENIE

Etiopatogenia vasculitelor sistemice fiind necunoscută, s-au emis mai multe ipoteze privind mecanismele care participă la producerea lor.

1. Vasculite mediate prin complexe imune

- purpura Henoch-Schönlein;
- vasculita lupică.

Prezenţa Ac legaţi de Ag în peretele vascular activează mediatorii inflamaţiei (complement, sistemul coagulării şi fibrinolizei, sistemul kininelor), care atrag şi activează neutrofilele şi monocitele. Leucocitele astfel activate eliberează enzime litice care conduc la inflamaţie necrozantă a peretelui vascular. Exemplul tipic este cel al purpurei Henoch-Schönlein.

2. Vasculite mediate prin atac direct al anticorpilor

- sindromul Goodpasture (Ac anti-MBG);
- boala Kawasaki (Ac anti-endoteliali).

În acest caz, Ac care se leagă de antigenele care sunt componente integrale ale pereţilor vasculari determină obţinerea aceluiaşi eveniment inflamator final. Exempul tipic este cel al sindromului Goodpasture.

3. Vasculite asociate şi/sau mediate de ANCA

- granulomatoza Wegener;
- poliangeita microscopică;
- sindrom Churg-Strauss.

Deoarece acest grup de vasculite nu are o evidenţă imunohistologică a CI sau a acţiunii directe a Ac, a fost numit grupul vasculitelor pauciimune. Datorită asocierii acestora cu prezenţa ANCA (Ac anti-citoplasma neutrofilă), s-a presupus ca mecanism patogenic activarea leucocitară indusă de aceşti Ac. ANCA sunt capabili să activeze PMN cu secreţia de agenţi proinflamatori.

C. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE VASCULITELOR CU INTERESARE RENALĂ

Principalele caracteristici clinice ale vasculitelor:
- febră; mialgii; artralgii;
- **manifestări cutanate:** purpură, urticarie, vezicule, ulcere, hemoragii „în aşchie";
- **manifestări pulmonare:** astm, hemoragii pulmonare;
- **afectare neurologică:** neuropatii periferice, AVC;
- **manifestări gastrointestinale:** ulcere orale, sângerari, ulceraţii şi infarctizări de intestin, pancreatită acută;
- **manifestări cardiovasculare:** HTA, gangrene periferice;
- **ochi:** uveite, cecitate tranzitorie;
- **afectare renală:** hematurie/proteinurie, insuficienţă renală.

Manifestările extrarenale pot preceda cu luni sau ani de zile afectarea renală. Uneori afectarea rinichiului poate să nu apară; de exemplu, granulomatoza Wegener se poate manifesta numai prin granuloame subglotice şi leziuni pulmonare solitare sau multiple şi după mulţi ani, chiar decenii, poate apărea şi afectarea renală.

HTA severă apare foarte rar în vasculitele mici şi aceasta permite distincţia dintre nefrita vasculitică şi nefrita cu componentă proliferativă sau infiltrativă la nivelul glomerulului, în care HTA este întotdeauna prezentă, precum şi de vasculita vaselor mari (clasica poliarterită nodoasă) care de asemenea se însoţeşte de HTA.

D. PARACLINICA ÎN VASCULITE

- **Hematologic:**
  - anemie normocromă normocitară
  - leucocitoză cu neutrofilie; în boala Churg Strauss apare eozinofilie;
  - trombocitele sunt în număr crescut;
  - VSH crescută.
- **Biochimie:**
  - albumină serică scăzută chiar în prezenţa unei proteinurii mici (datorită redistribuţiei albuminei în spaţiul extravascular prin capilarită difuză);
  - sumarul de urină: prezenţa de cilindri hematici, sediment urinar „telescopat", hematurie, proteinurie mică (aproape niciodată de rang nefrotic);
  - creşterea retenţiei azotate, scăderea RFG. Circa 15-40% din bolnavii cu vasculite mici ce afectează rinichiul necesită dializă.
- **Teste imunologice:**
  - Ig serice sunt normale, cu excepţia bolii Churg Strauss în care IgE sunt crescute;
  - complementul seric este normal, cu excepţia LES;
  - sunt prezenţi factori reumatoizi;
  - complexe imune circulante adesea prezente;
  - ANCA sunt utili pentru diferenţierea vasculitelor pe vase mici;

E. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunea comună tuturor vasculitelor ce afectează rinichiul este **glomerulonefrita focală necrotizantă** (fără prezenţa de depozite imune glomerulare, infiltrate sau proliferare glomerulară), asociată cu formarea de **crescenturi;** afectează 40-100% din glomeruli. Leziunile se pot afla în diferite stadii de evoluţie. Există o corelaţie între creatinina serică şi extinderea formării crescenturilor.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

La unii bolnavi pot apărea **depozite imune intraglomerulare** asociate uneori cu **proliferare mezangială sau infiltrare celulară** - ex. purpura Henoch-Schönlein.

Se descriu frecvent infiltrate interstiţiale în asociere cu glomerulonefrita crescentică severă.

În afecţiunile tip Wegener apar granuloame sau glomerulonefrite granulomatoase.

Vasele renale extraglomerulare pot fi normale; în 1/3-1/2 din cazuri suferă procese de vasculită arteriolară.

F. TRATAMENTUL VASCULITELOR RENALE

1. Prednison 1 mg/kg/zi în timpul fazei acute a vasculitei, urmat de reducerea dozelor până la o valoare de întreţinere care este menţinută până la 5 ani.

Este util în:

- purpura Henoch-Schönlein atunci când există dureri abdominale datorate vasculitei intestinale (fiind o vasculită autolimitată, uneori este suficient tratamentul cu AINS);
- formele uşoare ale vasculitelor vaselor mici (PAN cutanată, granulomatoza Wegener limitată la afectarea tractului respirator).

Nu este indicat în boala Kawasaki deoarece agravează afecţiunea coronariană.

2. Metilprednisolon (în perioada de inducţie a tratamentului, urmat de administrarea de prednison în tratamentul de întreţinere) 1 g/zi i.v., 3 zile consecutiv. Se foloseşte în formele severe de boală (creatininemie crescută):

- în GN severă din purpura Henoch-Schönlein;
- în vasculitele vaselor mici.

3. Ciclofosfamida se administrează în tratamentul de inducţie (10-12 săptămâni) în funcţie de creatininemie şi numărul de leucocite. Tratamentul nu trebuie prelungit datorită riscului de efecte secundare. Se administrează în:

- GN severă din purpura Henoch-Schönlein;
- vasculitele vaselor mici;
- în forma severă a arteritei Takayashu;
- în cazul toxicităţii cortizonice.

4. AINS se folosesc mai ales în purpura Henoch-Schönlein.

5. Plasmafereza se foloseşte mai ales la pacienţii cu IRC avansată (creatininemie > 5 mg/dl), 7-10 schimburi de 4 litri/zi; mai este utilă în:

- GN din purpura Henoch-Schönlein;
- GNRP din vasculitele vaselor mici.

Recuperarea funcţiei renale, sub tratament, se face după o perioada destul de lungă (1-2 ani uneori), timp în care pacientul poate necesita dializă; regula este însă recuperarea în câteva săptămâni.

SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture este o afecţiune rară, de etiologie incertă, caracterizată de asocierea unei pneumopatii hemoragice cu glomerulonefrită prin anticorpi anti-MBG (membrană bazală glomerulară).

a. Patogenie:

Leziunile care apar concomitent în rinichi şi plămân sunt rezultatul acţiunii anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară şi respectiv alveolară. Se pare ca sub acţiunea unui agent patogen necunoscut, membranele bazale devin antigenice şi induc formarea acestor tipuri de anticorpi.

b. Anatomopatologie:

Pulmonar - leziuni de alveolită hemoragică.

Renal - glomerulonefrită focală şi segmentară necrotizantă.

IF Caracteristic acestei afecţiuni este evidenţierea în imunofluorescenţa a depozitelor de Ig G de-a lungul MBG, dispuse linear.

c. Clinic:

Sindromul Goodpasture apare mai ales la tineri de sex masculin şi se caracterizează prin:

Pulmonar - pneumonie hemoragică manifestată prin hemoptizii;

Renal - glomerulonefrită rapid progresivă (sindrom nefritic rapid progresiv) manifestată prin proteinurie moderată asociată cu hematurie (frecvent microscopică) şi evoluţie rapidă către IR.

d. Paraclinic:

- anemie, leucocitoză, teste inflamatorii nespecifice pozitive;
- caracteristic: în serul acestor pacienţi se decelează prezenţa de anticorpi specifici anti-MBG;

e. Tratament:

Tratamentul de electie este plasmafereza care înlătură anticorpii anti MBG circulanţi; la aceasta se adaugă corticoizi-metilprednisolon pulse-therapy- i.v.-1g /zi 3 zile, urmată de prednison 1mg/kg /corp/zi. În cazuri severe se pot asocia imunosupresoare-ciclofosfamida 1-2 mg/kg/corp/zi.

capitolul 5

SINDROMUL NEFROTIC (SN)

1. Definiţie: manifestări clinice, urinare şi umorale secundare proteinuriei peste 3,5 g/1,73 m^2/24 ore; sindromul nefrotic nu este decât traducerea clinică a oricărei forme de glomerulonefrită care evoluează cu o proteinurie mai mare de 3,5 g/1,73 m^2/zi.

Prezentarea sindromului nefrotic ca o entitate aparte în cadrul glomerulopatiilor nu are un suport ştiinţific deoarece pe lângă varietatea mare a tipurilor de leziuni glomerulare care pot evolua clinic ca sindrom nefrotic, unele glomerulopatii debutează cu sindrom nefrotic, altele evoluează cronic cu sindrom nefrotic sau adaugă sindromul nefrotic după mai mulţi ani de evoluţie. În unele nefropatii interstiţiale leziunile de scleroză focală şi segmentară pot adăuga unui tablou clinic de pielonefrită cronică, un sindrom nefrotic!!

2. Patogenie: elementul morfofuncţional comun sindromului nefrotic, indiferent de etiologie, este hiperpermeabilitatea membranei glomerulare tradusă prin proteinurie excesivă.

3. Clasificarea şi cauzele sindromului nefrotic:

Clasificarea SN în **„pure“** (care nu au decât proteinurie) şi **„impure“** (care asociază proteinuriei hematuria, HTA, IRC) este inutilă deoarece SN impure nu sunt altceva decât sindroame nefritice forme mixte (asociere de proteinurie nefrotică cu HTA sau/şi hematurie).

Sindromul nefrotic pur acut este un sindrom nefritic „sărac“: îi lipsesc hematuria, HTA; elementele sale caracteristice - hiperlipemia, hipoproteinemia, hiposerinemia - se datorează proteinuriei masive. Sindroamele nefrotice pure sunt în general consecinţa unei creşteri „funcţionale“ a permeabilităţii MBG (pierderea încărcăturii negative), fără leziuni decelabile la microscopul optic (sindroame nefrotice cu glomeruli optic normali).

SN impure sunt sindroame lezionale. Sindromul nefrotic impur este un sindrom nefritic (elementele clinice ale sindromului nefritic: HTA, hematuria, IR fiind variabile ca intensitate) cu proteinurie şi edeme ca elemente fundamentale şi obligatorii.

a. Sindroamele nefrotice primitive au aceeaşi etiologie necunoscută ca şi glomerulopatiile primitive.

- SN cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidă);
- SN cu leziuni de GNC proliferativă;
- SN cu leziuni de GNC membranoasă;

- SN cu leziuni de GNC membrano-proliferativă (mezangio-capilară);
- SN ereditare.

b. Sindroamele nefrotice secundare glomerulonefritelor sau unor boli sistemice au patogenia glomerulopatiilor.

- SN în nefropatii cu etiologie cunoscută (GNA şi cronice post-streptococice, pielonefrită, nefropatie gravidică).

- SN în boli generale (diabet zaharat, amiloidoză, lupus eritematos diseminat, purpură reumatoidă, alte colagenoze, boală Hodgkin, reticuloze, mielom multiplu, purpură Waldenström, anemii hemolitice).

- SN în boli neoplazice (sindrom paraneoplazic).

- SN mecanice (tromboza venelor renale, pericardită constrictivă, insuficienţă cardiacă congestivă).

- SN în infecţii şi parazitoze (sifilis, malarie).

- SN toxice şi alergice (după administrare de seruri şi vaccinuri, înţepături de insecte, muşcături de şerpi, alergie alimentară, parazitoze, diferite medicamente: săruri de aur, mercur, bismut, penicilină, penicilamină, fenilbutazonă, anticoagulante etc.).

4. Fiziopatologie

a. Proteinuria

Creşterea permeabilităţii glomerulare pentru proteinele plasmatice este tulburarea fundamentală din SN şi la baza ei stă alterarea funcţiei de barieră electrică şi/sau dimensională a MBG. Pierderea de proteine în urină depinde atât de mărimea şi încărcătura electrică ale moleculei proteice cât şi de natura defectului de permselectivitate. Albumina este încărcată electronegativ şi se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecţiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulilor şi defecte ale barierei dimensionale, se pierd în urină atât albumina cât şi proteine mai mari (IgG). Rata excreţiei de proteine este influenţată de rata filtrării glomerulare (RFG), fluxul plasmatic renal, activitatea sistemului renină - angiotensină, sinteza şi concentraţia plasmatică a albuminei, aportul proteic. Gravitatea leziunilor glomerulare este corelată cu selectivitatea MBG. În aprecierea gravităţii unei proteinurii trebuie ţinut cont şi de importanţa hematuriei, deoarece urina hipotonă poate determina liza hematiilor, antrenând o falsă creştere a proteinuriei. Anumite medicamente, prin efectul asupra rezistenţei vasculare capilare pre şi postglomerulare, pot influenţa magnitudinea proteinuriei; AINS şi IEC scad proteinuria, mai ales la bolnavi cu depleţie de sare. Acelaşi efect dar de mai mică intensitate îl au beta blocantele.

b. Hipoalbuminemia. Hipoproteinemia

Pierderile urinare de albumină produc stimularea sintezei de albumină, compensând astfel parţial trecerea albuminei în urină şi în spaţiul interstiţial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. Scăderea presiunii oncotice a plasmei datorită hipoalbuminemiei în sinusoidele hepatice este stimulul sintezei de albumină. O dietă bogată în proteine nu corectează albuminemia deoarece creşte pierderile urinare. Pe de altă parte, o dietă săracă în proteine asociată cu administrarea de IEC scade excreţia proteică şi tinde să normalizeze albumina plasmatică, prin efect direct pe circulaţia capilară glomerulară.

IgG sunt scăzute în ser; IgA, IgM, IgE sunt normale.

Pierderea proteinelor care leagă hormoni (colecalciferol binding-protein, tiroxin binding-protein) poate influenţa relaţia dintre fracţia liberă, activă a hormonilor şi fracţia

legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterări ale distribuţiei hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindrom Cushing mai rapid decât nonnefroticii.

Fibrinogenul poate fi crescut, ca şi factorii V, VII, VIII, X ai coagulării.

Pierderea urinară de transferină, ceruloplasmină şi proteină care leagă zincul contribuie la deficienţe ale fierului, cuprului, respectiv zincului. Deficienţa de transferină duce la anemie microcitară rezistentă la tratamentul cu fier. Pierderea de eritropoietină prin urină contribuie şi ea la anemie. Deficienţa de zinc duce la scăderea imunităţii celulare, impotenţă.

c. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia din sindromul nefrotic se caracterizează prin alterări ale tuturor claselor de lipoproteine în ceea ce priveşte concentraţia lor plasmatică, compoziţia şi rata de metabolizare.

Nivelul seric al colesterolului total, fosfolipidelor şi trigliceridelor este crescut.

Sunt crescute raporturile colesterol/trigliceride şi lipide/apolipoproteine.

Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) şi intermediară (IDL) sunt crescute, HDL sunt normale, VLDL sunt crescute.

Între gradul hipoalbuminemiei, scăderea presiunii oncotice şi nivelul seric al trigliceridelor şi colesterolului există o relaţie de proporţionalitate inversă. Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminemiei şi poate persista după diminuarea/dispariţia acesteia.

În mod normal, HDL modulează catabolismul LDL şi al chilomicronilor; în sindromul nefrotic s-a demonstrat ca HDL funcţionează anormal, ceea ce duce la scăderea catabolizarii LDL şi a chilomicronilor.

d. Homeostazia sodiului şi mecanismul formării edemelor

Iniţial, presiunea oncotică interstiţială scade mai mult decât cea intravasculară, proces care, împreună cu creşterea fluxului limfatic, se opune formării edemelor. Când presiunea oncotică scade sub 8 mmHg, fluxul este dirijat spre interstiţiu.

Pacienţii cu leziuni minime au RFG normală şi hipovolemie, ceea ce duce la activarea sistemului renină - angiotensină - aldosteron (SRA), a sistemului nervos simpatic şi la hipersecreţie de ADH cu retenţie de sodiu şi apă.

Pacienţii cu modificări structurale glomerulare au RFG scăzută, hipervolemie, SRA inhibat; în acest caz retenţia primară de sodiu la nivel renal este implicată, alături de hipoalbuminemie, în formarea edemelor.

e. Metabolismul vitaminei D

Vitamin D binding-protein, cât şi 25(OH) vitamina D, se pierd în urina pacienţilor cu SN pentru că 25(OH) vitamina D circulă în sânge legată de vitamin D binding - protein care are o GM mai mică decât a albuminei

Nivelul seric al 25(OH)D este scăzut în SN şi există o relaţie invers proporţională între nivelul seric al acestui metabolit şi mărimea proteinuriei. Scăderea spontană sau postterapeutică a proteinuriei se însoţeşte de revenirea la normal a 25(OH) vitaminei D.

Pacienţii cu SN prezintă rezistenţă scheletică la acţiunea calcemică a PTH; absorbţia intestinală a Ca poate fi normală sau scăzută. Ambele defecte sunt secundare deficitului de vitamină D şi ambele duc la un nivel seric scăzut al Ca. Scăderea Ca în SN se datoreşte scăderii Ca ionizat şi a Ca legat de proteine (secundare hipoalbuminemiei).

5. Semiologia sindromului nefrotic

a. Simptome şi semne clinice

(1) Edemul este simptomul şi semnul clinic obligatoriu; de la discrete edeme palpebrale la anasarcă; caracteristicile clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă uşor godeu.

(2) Oliguria apare în perioada de constituire a edemului; densitatea urinară creşte datorită proteinuriei.

(3) Simptome şi semne generale: paloare, astenie, inapetenţă, cefalee, tulburări psihice, stare subfebrilă, uneori discretă hepatosplenomegalie.

(4) Hipertensiunea arterială lipseşte în SN pure.

(5) Crizele nefrotice sunt accese dureroase abdominale; survin cu ocazia puseelor edematoase; se însoţesc de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism şi constipaţie, febră şi leucocitoză; dispar spontan după 24-48 ore.

(6) Infecţiile - etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecţii urinare, septicemii); favorizate de carenţa de imunoglobuline.

(7) Trombozele venoase - localizări variabile (cea mai discutată este tromboza de venă renală); condiţionate de agravarea bruscă a hipovolemiei şi a hiperlipemiei.

(8) Semne de carenţă proteică - apar în SN cu evoluţie prelungită şi proteinurie masivă; agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite; pierdere ponderală deseori mascată de edeme; reducerea masei musculare; tulburări trofice cutanate, ale mucoaselor şi fanerelor (piele uscată, subţiată, cheiloză, ragade labiale şi comisurale, păr uscat, casant, unghii friabile cu striuri albe longitudinale); tulburări de creştere la copil; demineralizare osoasă - osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase; pierderea anumitor proteine transportoare şi tisulare; secundar - anemie feriprivă, tulburări nervoase, guşă cu sau fără hipotiroidie.

(9) Xantoamele şi xantelasmele sunt corelate cu hiperlipemia şi hipercolesterolemia.

b. Semne urinare

(1) Proteinuria: minimum 3,5 g/24 ore/1,73 m^2; obişnuit valori de 5-10 g/24 ore; maximum descris în literatură 72 g/24 ore; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluţiei bolii; calitativ proteinuria se clasifică în „selectivă" şi „neselectivă";

- în proteinuria selectivă, electroforeza urinară indică prezenţa aproape exclusivă de albumină şi a unor globuline cum ar fi siderofilina şi unele a2-globuline; este prezentă în SN pur, corticosensibil;

- în proteinuria neselectivă sunt prezente toate fracţiunile globulinice ale plasmei şi gammaglobulinele cu greutate moleculară crescută (traseul electroforetic identic cu cel al plasmei); este prezentă în sindromul nefrotic impur, corticorezistent.

(2) Lipuria: corelată cu hiperlipemia; nu depăşeşte 1 g/24 ore.

(3) Sedimentul urinar: absenţa hematiilor sau leucocitelor în SN pur; sunt prezenţi cilindri hialini, granuloşi sau grăsoşi; în lumina polarizată se observă cristale birefringente (esteri de colesterol).

(4) Modificările electroliţilor urinari: scade Na, creşte eliminarea K-dependente de hiperaldosteronism.

c. Semne umorale

(1) Hipoproteinemie cu hipoalbuminemie: proteinemia are valori sub 6 g%; scad predominant albuminele (sub 3 g%); raportul serine/globuline este subunitar; alfa 2 globulinele sunt crescute; imunoelectroforeza evidenţiază scăderea importantă a siderofilinei; gamaglobulinele sunt normale procentual, reduse în valori absolute (mai ales

IgG); valori normale sau crescute ale gamaglobulinelor se constată în unele SN secundare (amiloidoză, LED, mielom).

(2) Hiperlipemia cu hipercolesterolemie: valorile lipemiei depăşesc 1500 mg%; colesterolemie peste 300 mg%; creşterea interesează toate fracţiunile lipidelor plasmatice; la electroforeză: cresc betalipoproteinele şi scad alfalipoproteinele; SN din LES evoluează cu normolipemie.

(3) Markeri ai inflamaţiei: hiperinoză - fibrinogen peste 800 mg%; VSH crescut; anemie hipocromă

(4) Diselectrolitemii în SN: hiponatremie cu creşterea Na total; potasemia are valori normale sau uşor scăzute datorită pierderilor urinare produse sub acţiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar şi a tratamentului diuretic sau cortizonic; hiperpotasemia este rară, secundară unei oligurii severe.

(5) Explorarea stării funcţionale a rinichilor: disfuncţia glomerulară este evidentă în SN impur.

d. Biopsia renală: SN reprezintă mai mult de 90% din cazurile cărora li se efectuează PBR.

6. Principii generale de tratament şi complicaţiile sindromului nefrotic

Tratamentul presupune diferenţierea sindroamelor nefrotice secundare de cele primitive; odată această delimitare făcută, este obligatorie încadrarea corectă a leziunii renale, care este posibilă numai prin biopsie renală examinată în microscopie optică, imunofluorescenţă şi microscopie electronică.

Substratul anatomic în sindroamele nefrotice primitive ale adultului, în ordinea frecvenţei: nefropatia membranoasă, glomerulopatia cu modificări glomerulare minime, scleroza glomerulară focală şi segmentară, glomerulonefrita proliferativă mezangială, glomerulonefrita membranoproliferativă, alte glomerulopatii.

a. Edemele

Destul de rar este posibilă tratarea cauzei SN. Măsura cea mai obişnuită este reducerea aportului sodat asociată unui diuretic. Se indică aportul a 2 g Na, adică aproximativ 5 g sare (ceea ce înseamnă, practic, a nu se săra mâncarea şi a se evita alimentele conservate). Curent, se administrează un diuretic de ansă (furosemid cp a 40 mg, 2-3 cp/zi; acid etacrinic/Edecrin cp a 50 mg, 2cp/zi). Riscul diureticelor de ansă este depleţia volemică exagerată, urmată de azotemie prerenală, hipotensiune arterială şi manifestări trombotice. Acest risc este evitat de către diureticele sulfamidice utilizabile atât timp cât funcţia renală este normală (hidroclorotiazida/ Nefrix, cp a 25 mg, 2-3cp/zi în primele zile de tratament). Hipokaliemia după diuretice active beneficiază de aport de potasiu sau de utilizarea diureticelor ce economisesc potasiu (spironolactonă/Aldactonă cp a 25, 50 şi 75 mg în doze de 50-150 mg/zi; amilorid/Modamid, Midamor cp de 5 mg, 2-3 cp/zi).

Repausul la pat cu membrele pelvine în poziţie ridicată facilitează mobilizarea lichidului interstiţial şi potenţează acţiunea diureticelor. Nu este obligatoriu decât câtă vreme tabloul clinic o impune şi în cazul persistenţei hematuriei şi a HTA.

Monitorizarea diurezei, cântărirea zilnică, efectuarea zilnică a ionogramei serice şi urinare în primele zile de tratament sunt obligatorii, ca şi măsurarea, o dată la trei zile, a creatininemiei şi ureei sanguine.

b. Hipoalbuminemia rezultă din pierderile urinare şi din creşterea catabolismului albuminelor.

Dieta hiperproteică (0,8-1 g/kg/zi) sporeşte pierderile urinare, în timp ce dieta hipo-

proteică reduce pierderile urinare de albumină. Administrarea zilnică de albumină umană 20% i.v. are beneficiu de scurtă durată şi costuri prohibitive, fiind indicată în hiposerinemiile severe (sub 2,5 g) cu risc major de complicaţii embolice.

Proteinuria masivă şi prelungită poate determina o balanţă azotată negativă şi malnutriţie proteincalorică. Excreţia de proteine depinde în mod direct de aportul proteic. Sinteza hepatică va fi crescută printr-o dietă bogată în proteine şi în prezenţa unui aport caloric corespunzător, dar acest fenomen este însoţit şi de o creştere a excreţiei renale şi a catabolismului albuminei. Astfel, nivelul plasmatic al albuminei nu se va modifica decât concomitent cu administrarea de IEC sau AINS.

În prezenţa unei RFG normale este necesară o dietă cu 1g de proteine/kg/zi + pierderile urinare şi un aport de calorii > 35 kcal/kg/zi; când se vor utiliza diete hiperproteice, este obligatorie adăugarea de IEC, care vor reduce pierderile urinare. În IRC: 0,65 g/kg/zi + pierderile urinare + suplimentare de aminoacizi, vitamine, cupru, Zn, Fe.

c. Hipercoagulabilitatea din sindroamele nefrotice are doar două explicaţii argumentate: deficitul de antitrombină III şi creşterea adezivităţii şi agregabilitaţii trombocitare.

Cele mai frecvente complicaţii secundare hipercoagulabilităţii sunt tromboflebitele membrelor pelvine, iar cele severe sunt embolia pulmonară şi tromboza venelor renale. Sunt cel mai des întâlnite în situaţii de diureză excesivă şi de hiposerinemie severă.

Tromboza de venă renală se instalează acut (cu durere intensă în flanc şi lombă şi cu hematurie macroscopică) sau insidios (cu sindrom nefrotic refractar, proteinurie importantă şi deteriorarea funcţiei renale). Heparinoterapia de 7-10 zile, urmată de tratament anticoagulant oral pe toată durata persistenţei sindromului nefrotic, este soluţia obişnuită.

Este dovedită reluarea stării de hipercoagulabilitate la sevrajul medicaţiei anticoagulante. Episoadele acute severe beneficiază de tratament trombolitic cu streptokinază sau urokinază.

Tratamentul profilactic cu anticoagulante este rezervat numai cazurilor cu risc înalt de tromboză (imobilizare prelungită, hiposerinemie severă, antecedente trombotice). În afara acestor cazuri, folosirea dipiridamolului (200-300 mg/zi) şi a aspirinei (150-200 mg/zi) este recomandată. Prevenirea accidentelor trombotice presupune şi evitarea diurezelor excesive, corectarea hiposerinemiilor, interzicerea urografiilor şi angiografiilor.

d. Hiperlipidemia din sindroamele nefrotice contribuie la instalarea complicaţiilor aterosclerotice, în special a celor coronariene. Plăcile de aterom se pot dezvolta şi în microvascularizaţia renală, în special în mezangiu, producând leziuni ale glomerulului şi, astfel, creând un cerc vicios ce culminează cu insuficienţa renală.

Tratamentul hiperlipidemiei din SN cuprinde:

- dieta saracă în lipide şi colesterol, bogată în fibre solubile (orez), suplimentarea cu acizi graşi omega 3, evitarea alcoolului;
- clofibratul şi gemfibrozilul sunt utile deoarece reduc cu preponderenţă trigliceridele faţă de colesterol dar, datorită hipoalbuminemiei, fracţiunea liberă a medicamentului va fi crescută, cu risc de mionecroză şi toxicitate hepatică; de aceea, doza va fi redusă la 2/3;
- inhibitorii de hidroximetilglutaril-CoA-reductază reduc colesterolul total şi LDL-colesterolul cu 30%, modificând raportul LDL/HDL;
- probucolul reduce colesterolul oxidat, dar are efect redus pe trigliceride; în unele modele experimentale are şi efect antiproteinuric.

e. Risc crescut de infecţii, mai ales la infecţii cu bacterii încapsulate (pneumococ), explicat prin pierderea urinară de IgG şi deficienţa factorului B. Riscul infecţiilor oportuniste creşte prin terapie prelungită cu glucocorticoizi, agenţi citotoxici sau ciclosporină. Pierderea urinară de imunoglobuline, ca şi folosirea medicaţiei citostatice-imunodepresoare predispun bolnavul la infecţii severe; ele obligă la antibioterapie adaptată antibiogramelor, în doze eficiente şi cure prelungite. Sunt interzise antibioticele nefrotoxice (în special aminoglicozide). Vaccinările antipneumococice, antigripale sunt acceptate, riscurile fiind relativ reduse.

f. Complicaţii hidroelectrolitice şi acidobazice

Atunci când proteinuria este masivă şi nivelul albuminei este scăzut, pot apărea semne clinice de hipovolemie (hipotensiune ortostatică, insuficienţă renală acută). Atunci când proteinuria este mică, prezenţa simptomelor ortostatice trebuie să suspecteze alte tulburări, cum ar fi neuropatie autonomă secundară unei amiloidoze, DZ sau pierderi acute de sânge.

IRA poate apărea în sindromul nefrotic şi prin alte mecanisme decât hipovolemia: edem interstiţial renal; obstrucţie tubulară secundară agregării intratubulare de proteine; extinderea proliferărilor epiteliale cu obliterarea spaţiului de filtrare şi scăderea marcată a suprafeţei de filtrare. În asemenea cazuri, IRA răspunde la diuretice de ansă i.v. (furosemid) sau, în caz de leziuni minime, la metilprednisolon i.v..

Pacienţii cu SN au risc crescut de a dezvolta nefrită interstiţială acută prin hipersensibilitate la medicamente (AINS), tromboză de venă renală, glomerulonefrită crescentică, toate putând produce reducere acută şi semnificativă a RFG, deci IRA.

Deşi ADH este activat în SN, hiponatremia apare rar la bolnavii netrataţi cu diuretice; ea se poate dezvolta la pacienţii trataţi cu tiazidice sau diuretice tiazid-like datorită efectelor specifice renale de scădere a clearance-ului apei libere şi creşterii efectului ADH activat pe receptorii circulaţiei arteriale şi venoase.

În ciuda hiperaldosteronismului secundar, hipokalemia apare rar în SN şi se datorează de obicei administrării de diuretice.

Alcaloza metabolică poate fi secundară terapiei cu diuretice.

Unii pacienţi, în special cei cu glomerulosclerozăsegmentară şi focală, pot dezvolta sindrom Fanconi, cu fosfaturie, glicozurie, hiperuricemie, hipofosfatemie şi acidoză renală tubulară proximală; aceşti pacienţi au de obicei proteinurie masivă.

În GN membranoproliferative, GNDAPS, nefrita lupică sau în trombozele de venă renală poate apărea o formă uşoară de acidoză metabolică hiperkaliemică, hipercloremică.

7. Sindromul nefrotic congenital (CNS)

Sindromul nefrotic instalat înaintea vârstei de trei luni este definit ca sindrom nefrotic congenital (CNS). Copiii cu CNS au proteinurie de la naştere. Alte cauze care pot sta la originea unui sindrom nefrotic înaintea vârstei de trei luni sunt:

Sindrom nefrotic primitiv

Boli heredofamiliale: sindromul nefrotic congenital tip finlandez; scleroza mezangială difuză; sindromul Nail-patella; glomeruloscleroza focală şi segmentară.

Boli glomerulare: sindromul nefrotic cu leziuni minime; glomerulonefrita membranoasă idiopatică.

Sindroame nefrotice secundare

Boli infecţioase: sifilis congenital; toxoplasmoză congenitală; infecţia congenitală cu citomegalovirus.

Ingestie accidentală de toxine: mercur.

Altele: lupus eritematos sistemic infantil; sindrom hemolitic uremic; sindrom Drash.

a. Semne clinice

Deşi sarcina decurge normal, aproape toţi copiii cu CNS sunt prematuri şi mici pentru vârsta gestaţională. Placenta este mult mai mare decât normal. Copiii au numeroase afecţiuni, printre care asfixie fetală sau detresă respiratorie acută. Aproximativ o jumătate dintre copii devin edematoşi în prima săptămână de viaţă. Ascita cu distensie abdominală apare frecvent la aproximativ două săptămâni. Proteinuria nu răspunde la administrarea de glucocorticoizi şi la terapia cu imunosupresoare, iar evoluţia este marcată de întârziere în creştere şi infecţii bacteriene recurente. Decesul este în jurul vârstei de patru ani în absenţa transplantului renal.

b. Investigaţii de laborator şi diagnostic pozitiv

Investigaţiile de laborator evidenţiază proteinurie, hipoproteinemie şi hiperlipidemie. Complementul seric şi creatinina serică sunt normale. Proteinuria este selectivă iniţial, selectivitatea descrescând cu afectarea filtrării glomerulare. Diagnosticul prenatal al CNS se bazează pe dozarea alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic, certitudinea fiind oferită după naştere de examenul histopatologic. Nou născuţii cu CNS au valori scăzute ale globulinei transportoare de hormoni tiroidieni, prin pierdere urinară, astfel încât fenotipul copiilor cu CNS poate fi similar cu cel de hipotiroidism.

Diagnosticul de certitudine în CNS se bazează pe investigaţii anatomopatologice prin imunofluorescenţă, microscopie electronică şi pe analizele de laborator.

c. Examen histopatologic

În glomerulii feţilor afectaţi apare un proces de fuziune a podocitelor. Cea mai importantă modificare la nivelul rinichilor copiilor bolnavi o reprezintă dilataţia chistică a tubilor proximali renali. Se constată leziuni minore în microscopia optică, cum ar fi proliferarea celulară mezangială. Depozitele glomerulare de imunoglobuline şi complement nu apar în acest stadiu. ME nu evidenţiază depozite electronodense.

Leziunile glomerulare sunt progresive până la obliterarea anselor capilare şi hializare glomerulară cu modificări tubulare şi interstiţiale. În stadiile tardive ale CNS apar depozite imune în mezangiu.

Modificările descrise apar în CNS tip finlandez. În alte forme de CNS poate apărea scleroză mezangială care este asociată cu sindromul nefrotic după vârsta de trei luni. În acest caz se observă obliterarea capilarelor prin depozite intracapilare fibrilare fără proliferare celulară. Clinic se observă că în acest caz nu apar modificări de placentă sau de greutate la naştere. Evoluţia către IRC este mai rapidă decât în cazul CNS. Boala este transmisă autosomal recesiv.

Glomerulonefrita membranoasă apare în unele forme de sindrom nefrotic secundar, ca cel din sifilisul congenital. În acest caz au fost depistate depozite de IgG şi antigen de-a lungul capilarului glomerular, iar la ME depozite electronodense glomerular subendotelial.

Glomeruloscleroza focală se întâlneşte în sindromul nefrotic care evoluează mai mulţi ani ca un SN impur şi care, treptat, produce scleroză renală.

d. Patogenia CNS tip finlandez

Studiile genetice au evidenţiat o transmitere autosomal recesivă. Prognosticul bun al copiilor cu transplant renal, fără repetarea proteinuriei, certifică existenţa unui defect primar renal. Proteinuria este consecinţa unui defect congenital la nivelul metabolismului glomerular, dar studiile efectuate nu au putut decela natura defectului.

e. Tratament

Terapia specifică necesită un diagnostic precis, fiind eficientă când sindromul nefrotic este secundar unei cauze tratabile. Cazurile de CNS nu au răspuns la tratamentul cu corticoizi sau imunosupresoare; dimpotrivă, aceşti agenţi favorizând infecţiile, ei sunt contraindicaţi. Trebuie administrată o terapie profilactică energică antiinfecţioasă, combătute edemele şi ascita nu atât prin restricţie de lichide, cât prin utilizare de diuretice, cu control strict hidroelectrolitic. Se poate asocia administrare i.v. de albumină desodată în cazurile cu hipoproteinemie severă.

Transplantul renal rămâne singura terapie pentru CNS. Copiii transplantaţi ajung în a doua decadă de viaţă cu funcţie renală normală.

8. Particularităţile semiologice ale principalelor tipuri de SN

- **Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime** (nefroza lipoidică): întâlnit predominant la copil; sindrom nefrotic pur, corticosensibil; morfologic - fuziunea proceselor pediculate ale podocitelor.
- **SN din glomerulonefritele cronice primitive:** întâlnit predominant la adult; de regulă SN impur, corticorezistent.
- **SN din glomerulonefritele poststreptococice:** apare atât în faza acută, cât şi în cea cronică a bolii; în GNA este rar, de regulă impur.
- **SN din glomeruloscleroza diabetică:** apare după 15-20 ani de evoluţie a diabetului zaharat; SN impur; dislipidemie severă; terapia dă rezultate nesatisfăcătoare.
- **SN din amiloidoza renală:** SN impur; nefromegalie bilaterală; poliurie; hipergamaglobulinemie; terapia este ineficientă.
- **SN din lupusul eritematos diseminat:** SN impur; sediment urinar „telescopat"; hipergamaglobulinemie; alfa-1-globulinele scăzute; absenţa dislipidemiei; evoluţie rapidă spre IRC; una din puţinele situaţii în care un SN impur este, frecvent, corticosensibil, reprezentând una din puţinele situaţii în care corticoterapia este indicată şi eficientă chiar la valori foarte mari ale creatininemiei.

capitolul 6

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ (IRA)

DEFINIŢIE

Insuficienţa renală acută este un sindrom caracterizat prin deteriorarea rapidă a funcţiei renale cu creşterea consecutivă a produşilor de retenţie azotată în sânge.

ETIOLOGIE

IRA este clasificată în: IRA prerenală, IRA postrenală şi IRA intrinsecă sau de cauză renală. .

A. CAUZELE PRERENALE ALE IRA - determină o scădere absolută sau relativă a volemiei; secundar scad presiunea hidrostatică în capilarul glomerular şi RFG. Sunt implicate în etiologia a 55 -60% din totalul IRA.

1. Scăderea volumului intravascular:

- hemoragii (postpartum, gastrointestinale, chirurgicale);
- sechestrare de lichide (arsuri, crush-syndrome, pancreatită, peritonită, hipoalbuminemie, ileus dinamic);
- depleţie de volum extracelular prin pierderi gastrointesinale (vărsături, diaree, fistule intestinale), cutanate (arsuri) sau renale (cetoacidoză diabetică, exces de diuretice, insuficienţă cortico-suprarenală).

2. Scăderea debitului cardiac:

- insuficienţă cardiacă congestivă severă sau sindrom de debit cardiac scăzut (boală miocardică, valvulopatie, aritmii, tamponadă);
- hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar masiv; ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă, chirurgie cardiacă.

3. Creşterea raportului rezistenţă renală/rezistenţă sistemică:

a. vasoconstricţie renală

- noradrenalină, ergotamină, amfotericină B; hipercalcemie; sindrom hepatorenal; stress chirurgical.

b. vasodilataţie sistemică

- medicaţie antihipertensivă, scăderea postsarcinii; şoc anafilactic; anestezie;
- sepsis; supradozaj de droguri; insuficienţă hepatică.

4. Agravarea hipoperfuziei renale preexistente:

- inhibitori ai sintezei de prostaglandine administraţi la pacienţi cu: insuficienţă cardiacă congestivă, sindromul nefrotic, ciroză, hipovolemie, boală renală preexistentă;

- inhibitori ai enzimei de conversie în stenoza de arteră renală sau insuficienţa cardiacă.

B. CAUZELE POSTRENALE ALE IRA - 2-4% din totalul IRA - sunt reprezentate de obstrucţii ale fluxului urinar la orice nivel situat între sistemul colector şi uretră.

1. Obstrucţie ureterală pe rinichi unic sau bilaterală:

a. obstrucţie intrinsecă

- calculi;
- cheaguri de sânge;
- resturi de papilă necrozată;
- neoplasme;
- fungi.

b. obstrucţie extrinsecă

- neoplasm retroperitoneal sau pelvin;
- fibroză retroperitoneală;
- ligatură accidentală intraoperator.

2. Obstrucţie vezicală:

- hipertrofie benignă sau cancer de prostată;
- carcinom vezical;
- litiază;
- cheaguri de sânge;
- vezică neurologică.

3. Obstrucţie uretrală:

- stricturi;
- fimoză;
- tumori.

C. CAUZELE INTRARENALE (intrinseci) - intervin în patogenia a 35-40% din IRA; sunt alterări la nivelul arterelor sau venelor renale, capilarelor glomerulare, interstiţiului renal sau tubilor. Cele mai frecvente cauze de IRA intrinsecă sunt: ischemia (**necroza tubulară acută ischemică**) şi toxicitatea medicamentoasă.

1. Boli renale vasculare ocluzive:

- ateroscleroză;
- embolie/tromboză de arteră renală;
- anevrism disecant de aortă;
- tromboză de venă renală.

2. Boli glomerulare sau ale vaselor mici intrarenale:

a. glomerulonefrite
  - postinfecţioase;
  - în cadrul vasculitelor, LES;

b. sindrom hemolitic-uremic;

c. purpura trombotică trombocitopenică;

d. coagulare diseminată intravasculară;

e. HTA malignă;

f. sclerodermie;

g. eclampsie;

h. sindroame de hipervâscozitate: mielom multiplu, policitemie.

3. Nefropatii interstiţiale - nefrite interstiţiale acute:
- infecţioase;
- alergice sau medicamentoase;

4. Afectare tubulară:

a. Necroza tubulară acută

(1) ischemică (toate cauzele prerenale);

(2) toxică
- antimicrobiene;
- citostatice;
- ciclosporină;
- AINS;
- substanţe de contrast.

(3) pigmenturie
- mioglobinurie;
- hemoglobinurie.

b. Obstrucţie intratubulară acută

(1) cristale
- acid uric;
- metotrexat;
- aciclovir;
- sulfadiazină.

(2) cilindri
- mielom multiplu.

În majoritatea cazurilor IRA este produsă de un cumul de factori; cea mai frecventă situaţie este asocierea dintre ischemie şi nefrotoxice.

PATOGENIA SINDROAMELOR CLINICE MAJORE ÎN IRA

Sunt definite 6 sindroame clinice în cadrul IRA, diferite prin etiologie, manifestări clinice specifice, particularităţi de evoluţie şi tratament. Ceea ce le reuneşte sub termenul de IRA este scăderea acută a RFG; aceasta are ca expresie bioumorală creşterea ureei şi a creatininei serice, urmată de manifestările clinice şi complicaţiile azotemiei.

A. AZOTEMIA PRERENALĂ

Este un răspuns fiziologic la hipoperfuzia renală; nu produce leziuni structurale renale şi este reversibilă prin normalizarea terapeutică a volemiei.

Depleţia volumului extracelular determină răspunsuri **sistemice** compensatorii: activarea sistemului nervos autonom, a sistemului renină - angiotensină cu eliberare de hormon antidiuretic şi vasoconstricţie periferică, stimularea setei, scăderea conţinutului electrolitic al sudorii.

Răspunsul **renal** la hipoperfuzie este multifazic:

- precoce - creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu şi apă, mediată hormonal şi nervos. Aceasta determină scăderea fluxului urinar şi a clearance-ului ureei şi generează o creştere disproporţionată a ureei sanguine, în timp ce creatininemia rămâne constantă.

- hipovolemia prelungită declanşează în continuare autoreglarea renală a fluxului sanguin: redistribuirea sa din corticală în medulară, pentru a proteja celulele tubulare (cele mai sensibile la perfuzie insuficientă). Hipoperfuzia corticală, astfel rezultată, este caracteristică

azotemiei prerenale, determinând: scăderea RFG (40-100 ml/min), debit urinar scăzut, concentraţie urinară crescută (osmolaritate urinară > 500 Osm) datorită tubilor intacţi.

- **Cauze suplimentare** de azotemie prerenală, nu neapărat asociate cu scăderea RFG, sunt situaţiile care cresc producerea de uree: ingestie crescută de proteine, catabolism proteic crescut (febră, chirurgie, steroizi).
- **Durata ischemiei** este elementul esenţial care stabileşte evoluţia azotemiei prerenale; leziunile renale preexistente pot influenţa în sens negativ prognosticul. Diagnosticarea şi tratarea eficientă a cauzelor hipoperfuziei renale corectează IRA. Prelungirea ischemiei, cu sau fără intervenţia altor factori supraadăugaţi (hipercatabolism proteic, diselectrolitemii), produce necroză tubulară acută.

B. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ INTRINSECĂ (NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ, NEFROPATIA VASOMOTORIE - IRAI, NTA)

Este produsă de ischemie sau nefrotoxice, frecvent asociate.

1. Hipoperfuzia renală prelungită - determină continuarea transformărilor adaptative la nivel renal care au fost prezentate la „azotemia prerenală". Evoluţia este gradată, în funcţie de durata şi intensitatea deficitului de flux plasmatic renal:

a. Hipoperfuzia medulară - sindrom intermediar; sinonime: necroză tubulară acută incompletă, incipientă sau parţială; debit urinar variabil; concentraţia urinară scăzută; RFG = 20-60 ml/min; reversibilitate în 1- 3 zile.

b. Ischemia medulară- necroza tubulară acută (NTA)

- **IRA nonoligurică** - debit urinar > 400 ml/zi; izostenurie; RFG = 2-25 ml/min;
  - reversibilitate în 1-2 săptămâni.
- **IRA oligurică** - debit urinar < 400 ml/zi; izostenurie; RFG = 0-20 ml/min;
  - reversibilă în 2 -3 săptămâni.

c. Ischemia corticală - generează necroză corticală:

- **incompletă** - oligoanurie/anurie; RFG = 0-5 ml/min (0 în anurie);
  - reversibilitate imprevizibilă.
- **completă** - de obicei ireversibilă. Produce necroză corticală; este cel mai frecvent întâlnită în complicaţii severe ale sarcinii (abruptio placentae, avort septic), coagulare diseminată intravasculară, şoc.

2. Nefrotoxicitatea

- Datorită funcţiei de excreţie a deşeurilor şi a irigaţiei sanguine bogate, rinichiul este expus la concentraţii crescute de substanţe, de două - trei ori mai înalte decât în alte ţesuturi. Celulele tubulare renale sunt prima ţintă pentru medicamente, solvenţi, metale grele şi alte toxice exogene sau endogene.
- Insuficienţa renală acută nefrotoxică este de obicei reversibilă; poate fi prevenită sau corectată prin îndepărtarea agentului cauzal.
- Gradul de afectare este strâns legat de concentraţia toxicului şi durata expunerii, precum şi de factorii predispozanţi şi determinanţii genetici ai gazdei. Sindroamele renale produse de medicamente - disfuncţia tubulară (litiu), necroza papilară (analgezice) sau nefrita interstiţială (alergie medicamentoasă) se găsesc între cauzele IRA.

C. NEFRITA TUBULOINTERSTITIALĂ ACUTĂ (NTIA)

Scăderea RFG se datorează inflamaţiei acute interstiţiale produse prin mecanism imun; apare după administrare de medicamente, în infecţii, în sindroamele infiltrative

din leucemii, limfoame, sarcoidoză. Febra, rashul, artralgiile, limfadenopatia şi eozinofilia sugerează NTIA ca afecţiune cauzală a sindromului de IRA. Eozinofiluria şi scintigrafia renală cu Gallium - 67 pozitivă sunt elemente caracteristice NTIA. Diagnosticul de certitudine este dat de PBR.

D. GLOMERULONEFRITA ŞI VASCULITELE VASELOR MICI

Rata filtrării glomerulare scade prin inflamaţie glomerulară sau vasculară. Glomerulonefritele din boli sistemice (vasculite necrotizante, colagenoze), precum şi cele postinfecţioase, pot debuta cu IRA. Febra, manifestările extrarenale şi sedimentul urinar de tip nefritic permit orientarea către una dintre aceste etiologii. PBR tranşează diagnosticul.

E. BOALA ACUTĂ RENOVASCULARĂ

Determină scăderea RFG prin obstrucţia arterei renale la pacienţi cu rinichi unic sau atunci când se produce bilateral.

F. AZOTEMIA POSTRENALĂ

Scăderea RFG este determinată de creşterea presiunii intratubulare şi vasoconstricţia renală secundară produsă prin intermediul AGTII şi al TxA2.

Pentru **diagnosticul de obstrucţie postrenală** pledează antecedentele de infecţii urinare recurente simptomatice, litiaza, anuria brusc instalată, alternanţa anurie/poliurie, istoricul de boală pelvină sau retroperitoneală, tumori, iradiere abdominală, chirurgia pelvină.

CLINICA ŞI MODIFICĂRILE BIOUMORALE ÎN IRA

Depinzând de etiologia, severitatea şi rapiditatea instalării injuriei renale, bolnavul se poate prezenta la medic cu diverse acuze şi modificări obiective.

Evoluţia simptomatologiei poate fi împărţită în trei faze, cu modificări bioumorale specifice:

1. Faza preanurică (de debut)

- tablou clinic dominat de simptomele şi semnele bolii de bază
- oligurie-anurie; IRA evoluează rareori cu diureză conservată;
- scăderea concentraţiei ureei urinare;
- creşterea valorilor retenţiei azotate.

2. Faza anurică (de stare)

- oligoanurie;
- semnele şi simptomele bolii de bază;
- pierdere ponderală 0,2-0,5 kg/zi, mascată de retenţia hidrosalină;
- anorexie, greaţă, vărsături, meteorism abdominal;
- halena uremică, limbă "prajită", sughiţ;
- astenie, crampe musculare, hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, stare confuzională, comă;
- tulburări de ritm şi de conducere, insuficienţă cardiacă congestivă, HTA, pericardită;
- respiraţia acidotică Küssmaul;
- manifestări hemoragipare.

3. Faza poliurică (de reluare a diurezei)

- se instalează după o durată medie de 10 zile de oligoanurie (mai scurtă în IRA prerenală, mai lungă în nefropatii) sau nu se instalează niciodată (ex. IRA prin necroză corticală bilaterală).
- creşterea diurezei - volumul urinar se dublează de la o zi la alta, până la o poliurie ce poate depăşi 5 litri/zi.

- retenţia azotată continuă să crească în primele zile după reluarea diurezei, apoi scade paralel cu creşterea capacităţii tubilor de a concentra urina;
- diselectrolitemiile sunt majore şi impun o supraveghere zilnică (ionogramă+EKG);
- manifestări hemoragipare, deseori cu risc vital;
- pierdere ponderală evidentă şi paralelă cu poliuria.
- capacitatea funcţională a rinichiului revine la normal dupa 3-12 luni.

Destul de frecvent, bolnavul este menţinut în viaţă prin mijloace de epurare extrarenală fără a avea certitudinea etiologiei sindromului de insuficienţă renală acută; evoluţia ulterioară - posibila reluare a diurezei, scăderea valorilor retenţiei azotate - ne poate permite reluarea investigaţiilor în vederea precizării diagnosticului etiologic. Vor fi corelate elementele clinice, bioumorale şi investigaţiile imagistice permise; uneori se impune PBR.

A. EXAMENUL CLINIC

Obiective:

1. aprecierea stării de hidratare a bolnavului - modificări ortostatice ale presiunii arteriale, alura ventriculară, mucoase uscate, absenta transpiraţiei axilare; jugulare turgescente; galop; raluri pulmonare bilaterale; ascită, edeme, anasarcă;

2. detectarea unei posibile obstrucţii - prostată mărită, masă pelvină; vezică urinară palpabilă;

3. evidenţierea semnelor clinice de boală sistemică - examinarea fundului de ochi pentru decelare de exsudate, hemoragii, edem papilar, pete Roth, embolusuri de colesterol; examinarea cutanată şi a fanerelor pentru peteşii, hemoragii, rash, urticarie, exfoliaţii, telangiectazii, calcificări digitale; echimoze abdominale.

B. SUMARUL DE URINĂ

IRA prerenală: densitate > 1015; pH<6; proteine: urme fine; sediment: cilindri hialini sau granulari fini.

IRA postrenală: densitate 1010; pH > 6; proteine: urme fine; sediment: hematii, leucocite.

Afectare glomerulară: densitate > 1020; pH<6; proteinurie: importantă (glomerulară); sediment: hematii, cilindri eritrocitari, leucocite.

Afectare vasculară: densitate > 1020 în afectare preglomerulară; pH<6; proteine: urme fine; sediment: hematii, cilindri eritrocitari.

Afectare interstiţială: densitate 1010; pH 6-7; proteine: urme fine; sediment: leucocite, cilindri leucocitari, eozinofile, hematii, celule epiteliale tubulare.

Necroză tubulară acută: urină maronie; densitate 1010; pH 6-7; proteine: urme fine; sediment: hematii, leucocite, celule epiteliale tubulare, cilindri epiteliali şi pigmentari.

Intoxicaţie cu etilenglicol: necroză tubulară acută, cristale de oxalat de calciu, inclusiv intracelulare.

Nefropatie urică acută: asemenea necrozei tubulare acute, cristale de acid uric.

C. INDICII URINARI: calcularea lor are drept scop evidenţierea alterărilor tubulare.

● Folosirea indicilor urinari se bazează pe faptul că rinichiul îşi menţine intactă capacitatea de concentrare şi reabsorbţie tubulară a sodiului în azotemia prerenală, boli vasculare de origine preglomerulară, în fazele precoce ale GNA şi în obstrucţia precoce, dar aceste funcţii se alterează în nefropatiile tubulointerstiţiale, glomerulonefrita cronică şi obstrucţia postrenală.

● Pentru a avea utilitate diagnostică, eşantioanele de sânge şi urină trebuiesc prelevate înaintea administrării de lichide, manitol, diuretice, dopamină sau alte vasodilatatoare.

Cei mai sensibili indici sunt **indicele de insuficienţă renală şi fracţia de excreţie a sodiului** (FENa %= UNa/PNa/Ucr/Pcr x 100).

Indice	IRA prerenală	Necroza tubulară acută
Densitatea	> 1020	< 1010
Uosm (mOsm/kg H_20)	>500	<350
Sodiul urinar (mEq/1)	< 20	> 40
Uree urinară/plasmatică	> 8	< 3
Cr urinară/plasmatică	> 40	< 20
IIR	<1	>1
FENa(%)	<1	>1

IMAGISTICA ÎN IRA

1. Ecografia renală oferă următoarele date: dimensiunile rinichilor; prezenţa sau absenţa calculilor, a chisturilor; prezenţa unor tumori abdominale; existenţa hidronefrozei.

2. Radiografia renală simplă - pentru mărimea rinichilor, calcificări, calculi (mai ales pentru cei ureterali!), colecţii gazoase anormale; este o investigaţie obligatorie.

3. Urografia intravenoasă este interzisă în IRA! Ea nu oferă date despre etiologia IRA, şi, în plus, poate accentua leziunile existente.

4. Tomografia computerizată nu oferă date în plus în diagnosticul obstrucţiei, doar o mai precisă localizare a acesteia, mai ales în cea de cauză retroperitoneală; utilă în traumatisme renale, mase renale.

5. Nefrostomie percutană cu pielografie anterogradă - pentru localizarea şi eliminarea obstrucţiei.

6. Pielografie retrogradă - pentru localizarea şi eliminarea obstrucţiei.

7. Scintigrafie - pentru fluxul sanguin şi funcţionalitatea renală; scintigrafie cu Ga67 pentru nefrite interstiţiale acute.

8. Arteriografie şi venografie - în traumatisme renale, ocluzii vasculare, poliarterită nodoasă, tromboză de venă renală.

9. Biopsia renală - are următoarele indicaţii: IRA de cauză necunoscută; IRA asociată cu glomerulonefrite, sindrom nefrotic sau vasculite, unde se poate indica tratament „specific"; IRA asociată cu nefropatii interstiţiale fără o etiologie precisă; IRA prelungită.

FIZIOPATOLOGIA IRA

A. MODIFICĂRILE CELULARE DIN IRA

Leziunile variază de la modificări minime până la necroza tubulară acută, cea mai constantă leziune fiind alterarea microvililor din TCP, în special în segmentele sale terminale S2 si S3. Expresia leziunilor minime este reprezentată de azotemia extrarenală, în faza sa iniţială. Persistenţa ischemiei produce alterări degenerative la nivelul celulelor

tubulare, necroze, obstrucţie tubulară prin cilindri formaţi din celule necrozate şi detritusuri celulare. Traducerea clinică este oligoanuria; leziunile tubulare sunt difuze, cuprind şi TCD şi tubul colector.

Se descriu **3 faze** ale modificărilor celulare: faza de iniţiere (lezională), faza de stare şi faza de remisiune (convalescenţă).

a. Faza de iniţiere durează câteva ore şi este caracterizată de modificări marcate ale hemodinamicii şi funcţiei renale. Afectarea hemodinamică se datorează alterărilor vasculare (reversibile), dar cel mai dramatic aspect este reprezentat de leziunea celulară renală predominant tubulară, cu dezechilibru metabolic consecutiv.

b. Faza de stare se instalează în momentul în care aceste procese se echilibrează, iar hemodinamica renală se adaptează la noile condiţii. Durează zile - săptămâni; funcţia renală este deficitară; se suprapune peste procesele de vindecare.

c. Faza de remisiune este caracterizată de proliferarea intensă a celulelor viabile restante (cu scopul de a repopula tubii afectaţi), precum şi de diferenţierea acestor celule pentru a restabili funcţia renală. Răspunsul reparator este influenţat de o varietate de factori: factorul epidermal de creştere, factorul de creştere insulin-like (IGF-1), factorul de crestere hepatocitară şi factorul de creştere TGF-α; intervin şi AG II, nucleotidele adenilate şi tiroxina, care de asemenea pot declanşa sau întreţine proliferarea celulară.

B. ALTERĂRI METABOLICE IMPLICATE ÎN LEZIUNEA CELULARĂ: depleţia de ATP; acumularea intracelulară de Ca; generarea de radicali liberi de oxigen; activarea fosfolipazei cu alterarea lipidelor membranare; disfuncţie citoscheletală; alterarea polarităţii celulare; activarea proteazelor. Aceste mecanisme sunt interdependente.

a. Diminuarea depozitelor de ATP este o consecinţă directă atât a hipoxiei, cât şi a leziunii mitocondriale. După întreruperea fluxului sanguin, depozitele de ATP diminuă în câteva minute, cu acumulare de ADP şi AMP. Urmează balonizarea progresivă, iar intramitocondrial apar condensări şi calcificări secundare dezorganizării membranare, cu disfuncţie mitocondrială severă. Depleţia de ATP este cauza alterării transportului ionic şi a capacităţii de regenerare a celulelor ischemice. Remisiunea IRA se corelează strâns cu refacerea nivelului de ATP; administrarea de ATP sau analogi scurtează evoluţia IRA.

b. Incapacitatea de menţinere a homeostaziei calciului este o consecinţă a depleţiei de ATP. Acumularea intracelulară a Ca în absenţa substratului energetic suficient determină alterarea mitocondriilor, cu afectare a metabolismului energetic. Calciul activează fosfolipazele şi proteazele, contribuind la leziunea celulară. Activarea fosfolipazelor, prin alterarea compoziţiei lipidelor membranare, creste permeabilitatea celulară şi întreţine cercul vicios al influxului de Ca, leziunii mitocondriale şi deficitului de ATP. Recent descoperită ca fiind implicată în medierea leziunilor hipoxice este calpaina - proteaza Ca-dependentă; concentraţia sa creşte în condiţii de hipoxie, iar inhibarea acestei creşteri prin inhibitori proteazici specifici are efect protector împotriva acţiunii ischemice.

c. Radicalii liberi de oxigen sunt implicaţi în leziunea celulară din IRA. Defosforilarea ATP produce AMP, metabolizat ulterior de 5'-nucleotidază la adenozină, transformată apoi în inozină şi hipoxantină. Hipoxantina este transformată în xantină sub acţiunea xantinoxidazei, cu cedarea unui electron oxigenului molecular şi formare de radical superoxid; această reacţie se produce în timpul reperfuziei postischemice. În prezenţa fierului, superoxidul este redus la hidrogen peroxid şi la radicalul hidroxil.

Radicalii liberi de oxigen determină peroxidare lipidică cu creşterea consecutivă a permeabilităţii membranare, oxidarea grupărilor sulfhidril de pe moleculele proteice, depolimerizarea polizaharidelor şi degradarea ADN. Inhibitorii selectivi ai NO-sintetazelor pot avea efecte benefice în procesele ischemice tubulare.

d. Leziunea ischemică **dezorganizează arhitectura celulară.** Depolimerizarea microfilamentelor de actină afectează interactiunile dintre celule si determină pierderea polarităţii celulei epiteliale. Na^+/K^+-ATP-aza trece din membrana bazolaterală la nivel apical, împiedicând reabsorbţia sodiului. Alături de depleţia de ATP, acest lucru explică parţial excreţia fracţionată crescută a Na din IRA.

C. MECANISMELE DISFUNCTIONALITĂŢII RENALE

a. Activarea feedback-ului tubuloglomerular:

Ischemia renală reduce reabsorbţia fluidelor la nivelul TCP şi a tubului drept proximal. Reabsorbţia deficitară determină cresterea livrării de solviţi către macula densa a tubului distal, care activează un mecanism de semnalizare pentru creşterea tonusului arteriolei aferente şi reducerea fluxului sanguin renal. Reducerea RFG închide ansa de feedback; filtrarea şi livrarea de solviţi către segmentele nefronului distal este mult redusă.

În injuria nefrotoxică rata fluxului în TCP este invers proporţională cu concentraţia de NaCl din macula densa, ceea ce dovedeşte activarea mecanismului de feedback tubuloglomerular, care realizează o legătură între fenomenele vasculare şi tubulare, explicând de ce un parametru funcţional (RFG) se corelează cu gradul de necroză celulară tubulară în IRA.

b. Vasoconstricţia şi alte anomalii vasculare intrarenale:

Reducerea presiunii de perfuzie renală determină în rinichiul normal dilataţie a arteriolei aferente (autoreglare). Prelungirea hipoperfuziei determină leziuni ischemice care alterează autoreglarea fluxului sanguin renal. Mecanismul de feed-back tubuloglomerular intervine sinergic. Ambele determină vasoconstricţie a arteriolei aferente şi accentuarea scăderii RFG. Antagoniştii alfa-adrenergici, prostaglandinele şi agoniştii dopaminergici reduc rezistenţa vasculară renală, cresc fluxul sanguin renal şi îmbunătăţesc RFG.

Compresia vasculară prin edem interstiţial, pierderea de apă prin creşterea permeabilităţii vasculare cu hemoconcentraţie consecutivă sau creşterea adezivităţii leucocitare la endoteliul vascular produc stază vasculară. Creşterea aportului de oxigen (vasodilatatoare) sau reducerea consumului de oxigen (inhibitori de transport sau protectori metabolici) protejează celulele tubulare de injuria hipoxică. Astfel sunt explicate efectele benefice ale administrării de furosemid sau manitol (reduc necesarul de oxigen prin inhibiţia reabsorbţiei active de NaCl).

c. Modificările permeabilităţii glomerulare:

Suprafaţa filtrantă glomerulară este dependentă de tonusul celulelor mezangiale; creşterea concentraţiilor de AGT II şi vasopresina în IRA contribuie la alterarea filtrării prin reducerea suprafeţei capilare glomerulare.

d. Retrodifuziunea filtratului glomerular

Celulele tubulare necrozate se desprind şi lasă în urmă o membrană bazală alterată. O mare parte din cantitatea de filtrat glomerular retrodifuzează către circulaţie la acest nivel, scăzând cantitatea de urină definitivă.

e. Obstrucţia tubulară

Distrugerea microvililor din marginea în perie determină deformarea şi proeminarea membranei apicale în lumen, iar detritusurile se agregă cu proteina Tamm-Horsfall, cu formare de cilindri care obstruează temporar lumenul tubular. La formarea acestor cilindri participă şi celule viabile, nelezate, desprinse datorită alterării adeziunii intercelulare. Efectul protector al administrării de furosemid sau manitol se datorează, printre altele, şi prevenirii obstrucţiei tubulare.

D. ANOMALII ELECTROLITICE, ACIDO-BAZICE, METABOLICE

Retenţia hidrosalină, hiponatremia, hiperkalemia

Retentia hidrică este secundară incapacităţii rinichiului de a elimina apa (se adaugă uneori hipoalbuminemia). Poate fi responsabilă de edem pulmonar, edem cerebral şi hiponatremie. Uneori cauza este iatrogenă. Hiponatremia se însoţeşte de astenie, obnubilare, convulsii.

Hiperkalemia poate fi letală; la un bolnav cu IRA nivelul kalemiei este mai important pentru clinician decât ureea sanguină! Nivelul kalemiei creşte zilnic cu mai puţin de 0,5 mEq/l; creşterile zilnice superioare cifrei 0,5 mEq/l sunt caracteristice insuficienţei renale acute hipercatabolice. Modificările EKG încep să apară la valori mai mari de 5,5 mEq/l :unde T ascuţite şi scurtarea intervalului QT. La valori ale kalemiei de 6,5 - 7,5 mEq/l complexul QRS se deformează şi înglobează unda T, unda P scade în amplitudine, intervalul PR este prelungit şi conducerea atrioventriculară este încetinită. Apar tulburări de ritm - tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară urmate de asistolă. Tulburările neuromusculare sunt paralele cu nivelul kalemiei: parestezii, hiporeflexie, paralizie flasca ascendentă care poate produce insuficienţă respiratorie.

Retenţia hidrică dispare după reluarea diurezei. Hiperkalemia nu există la bolnavi care au diureza păstrată; acidoza metabolică severă accentuează hiperkalemia.

Acidoza metabolică

Imposibilitatea eliminării substantelor acide de către rinichiul insuficient determină acidoză metabolică; aceasta poate fi compensată (pH sanguin normal) prin hiperventilaţie, dar - de regulă - este decompensată (pH sanguin sub 7,35). În IRA hipercatabolică acidoza metabolică este severă şi impune instituirea de urgenţă a tratamentului prin mijloace de epurare extrarenală. Se pot adăuga alte cauze de acidoză aşa cum se întâmplă în diabetul zaharat decompensat, stările toxicoseptice. Respiraţia Kussmaul apare în acidozele severe. Marele risc al afecţiunilor bronhopulmonare concomitente este dat de agravarea brutală a acidozei prin imposibilitatea compensării prin hiperventilaţie.

Acidoza metabolică produce depresie miocardică, exacerbează hiperkalemia, creşte catabolismul proteinelor, creşte rezistenţa la insulină. Singurul efect benefic îl reprezintă creşterea fracţiunii ionizate a calciului, ceea ce face ca, în pofida hipocalcemiei, bolnavii cu IRA să nu prezinte tetanie. Crize tetaniforme pot surveni după administrarea de bicarbonat i.v.

Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagneziemia

Hipocalcemia şi hiperfosfatemia se instalează după a 2-a zi de la debutul anuriei. Scăderea RFG produce hiperfosfatemie (de obicei sub 8 mg%) care este răspunzatoare de hipocalcemie. Hipocalcemia din IRA mai are drept cauze creşterea rezistenţei osoase la acţiunea PTH şi scăderea nivelului seric al 1-25 (OH)2 vitamina D. Hipocalcemia nu depăşeşte 6,5 mg%, cu excepţia IRA din rabdomioliză, sindromul de liză tumorală, pan-

creatita acută; în aceste afecţiuni hipocalcemia se produce prin depunerile masive de calciu în ţesuturile necrozate.

Hipermagneziemia este regulă, dar de mică intensitate şi obişnuit asimptomatică. Antiacidele şi laxativele care conţin magneziu vor fi contraindicate la bolnavii anurici.

TIPURI DE IRA - PARTICULARITĂŢI

I. IRA ISCHEMICĂ (IRAI)

A. CAUZA - hipoperfuzie renală prelungită, care determină disfuncţie tubulară şi reducerea RFG. Severitatea IRA este influenţată de amplitudinea şi durata hipoperfuziei renale, dar nu de severitatea bolii cauzale. Frecvent este precedată de o perioadă de azotemie prerenală.

B. MECANISME FIZIOPATOLOGICE CARACTERISTICE:

1. Depletia celulară de ATP - este modificarea principală în IRAI;

2. Leziunea tubulară - este reversibilă; cel mai susceptibil la ischemie este tubul proximal, în special celulele segmentului S3. Modificările structurale ale celulei tubulare determină toate anomaliile funcţionale prezentate la capitolul de fiziopatologie a IRA.

C. CLINICA IRAI poate evolua cu diureză păstrată sau cu oligurie. Forma cu diureză păstrată reflectă o reducere mai puţin severă a RFG, secundară unei leziuni mai limitate. Excreţia de deşeuri azotate, apă şi electroliţi este mai mare decât în formele oligurice. Menţinerea unui debit urinar crescut reduce necesarul de dializă impus de hiperkalemie sau hipervolemie şi permite un aport nutriţional mai bun.

D. PRINCIPII DE TRATAMENT:

- diferenţierea azotemiei prerenale de IRAI, cu corectare rapidă a cauzei determinante;
- evitarea substanţelor cu potenţial nefrotoxic - AINS, substanţe de contrast, IEC etc;
- se va încerca o convertire a IRA oligurică în IRA cu diureză păstrată (forţarea diurezei).

Administrarea precoce de dopamină în doze mici, furosemid şi manitol limitează obstrucţia tubulară.

II. IRA INDUSĂ DE DROGURI

A. GENERALITĂŢI

Efectul toxic al medicamentelor la nivel renal poate duce la dezvoltarea a trei sindroame: IRA, IRC sau sindrom nefrotic. Nefrotoxicitatea unei substanţe depinde de: doză, durata expunerii, proprietăţile sale chimice, particularităţile pacientului (vârstă, status volemic, teren genetic). Diagnosticul pozitiv al nefrotoxicităţii unui medicament este dat de creşterea creatininei sanguine în timpul administrării acestuia; datorită relaţiei neliniare dintre RFG şi creatinina sanguină, în momentul creşterii creatininei sanguine (deci a decelării clinice a efectului nefrotoxic) există deja o reducere importantă a RFG; pierderea funcţiei renale poate să fie detectată doar când 40-50% din NFA sunt afectaţi.

La bolnavii care vor primi medicamente cu potenţial nefrotoxic este necesară, înainte de începerea tratamentului, evaluarea funcţiei renale şi monitorizarea ei în timpul tratamentului, evitarea factorilor de risc asociaţi (hipovolemie, alte droguri nefrotoxice etc).

B. ETIOLOGIE

Cauzele IRA prin droguri pot fi clasificate în: prerenale/hemodinamice; intrarenale; postrenale/obstructive.

1. IRA prerenală poate apărea prin mai multe mecanisme:

- ciclosporina A, substanţele de contrast, amfotericina B - produc vasoconstricţie renală intensă cu scăderea FSR şi RFG; efectul nu este direct, ci prin stimularea producţiei de endotelină şi TxA_2. Aceste substante pot produce IRA la persoanele cu funcţie renală normală;
- AINS produc de obicei disfuncţie hemodinamică renală la persoanele cu perfuzie renală compromisă anterior (bolnavii cu depleţie volemică, insuficienţă cardiacă, boli renale preexistente). Ele scad sinteza de PG prin inhibarea ciclooxigenazei; acest efect cupează adaptarea care menţinea FSR şi RFG prin vasodilataţia dată de PG.
- IEC pot precipita IRA la bolnavii cu anomalii preexistente ale vascularizaţiei renale: insuficienţă cardiacă în tratament cu diuretice, stenoză bilaterală de arteră renală, stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcţional/anatomic, bolnavi cu ateroscleroză şi nefroscleroză. IEC scad conversia AGT I în AGT II; AGTII este vasoconstrictor potent, crescând rezistenţa vasculară periferică (RVP) şi producând vasoconstricţie preferenţială pe arteriola eferentă, cu menţinerea RFG când fluxul sanguin renal este compromis. IEC produc IRA prin scăderea RVP şi, concomitent, scăderea gradientului de presiune hidrostatică glomerulară prin scăderea rezistenţei în arteriola eferentă.

IRA prerenală este de obicei reversibilă după oprirea medicamentelor; importanţa acestor date fiziopatologice este majoră şi trebuie avută în vedere de clinicianul care prescrie aceste medicamente, mai ales în cazul pacienţilor vârstnici.

2. IRA prin mecanisme intrarenale

- **NTA** apare după medicamente excretate în principal pe cale renală: aminoglicozide, amfotericină B, cisplatinium, care au efect direct toxic asupra celulelor tubulare renale. IRA este nonoligurică la debut; dacă nu este diagnosticată şi se continuă administrarea medicamentului, apare IRA oligurică. Examenul de urină evidenţiază proteinurie mică, celule epiteliale tubulare, cilindri necelulari. Oprirea medicamentului nefrotoxic duce la recuperarea lentă, dar completă a funcţiei renale. Excepţie fac substanţele toxice tubulare administrate repetat, care pot duce la IRC.
- **NTIA** este produsă de medicamente cu efect inflamator la nivel renal: peniciline, cefalosporine, sulfonamide, rifampicină, antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS), ciprofloxacin. Se caracterizează prin infiltrat cu celule inflamatorii la nivelul interstiţiului renal, scăderea RFG şi a FSR. Clinic apar semne de hipersensibilitate: rash, artralgii, febră. Examenul de urină conţine hematii, leucocite, cilindri celulari şi proteinurie de tip tubular, uneori şi eozinofilurie (nu este patognomonică). Întreruperea medicamentului permite recuperarea funcţiei renale; administrarea de corticoizi grăbeşte recuperarea.

3. IRA postrenală (obstructivă)

Obstrucţia produsă de medicamente se produce: intratubular, intraureteral sau prin obstrucţie extrinsecă (fibroză retroperitoneală). Acyclovirul precipită la nivelul lumenului tubular; în nefropatia analgetică poate apare IRA obstructivă prin obstrucţie ureterală cu ţesut papilar necrozat; metisergida produce fibroză retroperitoneală.

C. MEDICAMENTE CE PRODUC IRA

1. Antibiotice

a. Aminoglicozidele sunt cauza cea mai frecventă de IRA medicamentoasă la spitalizaţi; aproximativ 20% din bolnavii care primesc aminoglicozide dezvoltă IRA. Se

leagă în proporţie foarte mică de proteinele serice; sunt filtrate liber la nivel glomerular şi excretate numai pe cale renală; se acumulează în cortexul renal, atingând saturaţia la 30 zile de la începerea tratamentului; acumularea în celulele tubulare este toxică şi produce IRA; mecanismul celular exact este necunoscut.

Clinic, creşterea ureei şi creatininei sanguine apare la 5-7 zile de la începerea tratamentului sau mai devreme dacă există factori de risc asociaţi. Creşterea azotemiei este precedată de scăderea capacităţii de concentrare urinară manifestată prin poliurie; sumarul de urină prezintă proteinurie mică, cilindri necelulari şi celule epiteliale tubulare. Întreruperea antibioticului duce la recuperarea lentă a funcţiei renale (datorită acumulării aminoglicozidului în cortexul renal).

Factorii de risc ai nefrotoxicităţii aminoglicozidelor: durata > 10 zile a tratamentului; depleţie de volum; boli renale preexistente; hipokaliemie; vârste înaintate; tratament concomitent cu alte medicamente nefrotoxice. În prezenţa acestor factori de risc este necesară monitorizarea volemiei, a electroliţilor serici. Nefrotoxicitatea aminoglicozidelor scade în ordinea: gentamicină, amikacină, tobramicină.

b. Cefalosporinele

Dau rar IRA fie prin NTA, fie prin NTIA. Cel mai frecvent implicate sunt: cefaloridina, cefalotina - administrate în doze mari. Combinarea lor cu aminoglicozide sau furosemid le creşte nefrotoxicitatea.

c. Alte antibiotice

- **Tetraciclinele** induc IRA la bolnavii cu insuficienţă renală preexistentă, în principal prin efectul lor antianabolic, dar şi prin nefrotoxicitate directă.
- **Demeclociclina** produce diabet insipid nefrogen; utilizată în sindromul de secreţie inadecvată de ADH, cauzează frecvent IRA, mai ales la bolnavi cu ciroză hepatică.
- **Sulfonamidele** produc IRA prin mai multe mecanisme: scad clearance-ul creatininei prin competiţie cu secreţia acesteia, dar produc şi nefrită interstiţială şi cristalurie.
- Este descrisă nefrita interstiţială după administrare de **chinolone.**

d. Amfotericina B: nefrotoxicitate direct proporţională cu doza administrată. Efectele adverse la nivel renal sunt mediate prin 2 mecanisme:

- vasoconstricţie renală cu scăderea RFG;
- legarea de membranele celulare cu lezarea integrităţii şi permeabilităţii lor,

e. Acyclovirul administrat per os nu este nefrotoxic. Administrarea i.v. în doze mari (500 mg/mp) poate produce IRA. Este secretat la nivel tubular, concentrându-se în rinichi; produce IRA prin precipitarea medicamentului insolubil şi prin obstrucţia lumenului tubular. **Sumarul de urină evidenţiază:** hematii, leucocite, cristale birefringente aciforme. IRA este reversibilă la oprirea tratamentului.

2. Substante de contrast

Factorii de risc asociaţi cu apariţia IRA după substanţe de contrast sunt: boli renale preexistente, diabet zaharat, depleţie volemică, doză mare de substanţă de contrast, mielom multiplu, vârstă peste 60 ani, administrarea concomitentă a altor nefrotoxice. Agenţii de contrast neionici şi cu osmolaritate joasă au nefrotoxicitate mai mică. IRA se datorează efectului vasoactiv al substanţelor de contrast: iniţial produc vasodilataţie renală, urmată de vasoconstricţie intensă şi persistentă; faza vasoconstrictoare este determinată fie de scăderea producţiei de PG vasodilatatoare, fie de scăderea calciului intracelular. Creşterea retenţiei azotate apare la 24 ore de la administrarea substanţei de contrast şi se însoţeşte de oligurie; sumarul de urină este necaracteristic, Na urinar este

scăzut. Diagnosticul se face prin excludere. IRA este tranzitorie, rar este necesară dializă. Profilaxia, obligatorie la bolnavii cu factori de risc, constă în: hidratare parenterală (1-1,5 l glucoză 5% şi soluţie salină izotonă cu o zi înaintea administrării agentului de contrast), evitarea altor nefrotoxice, doze minime, interzicerea UIV în mielomul multiplu.

3. Ciclosporina A

Nefrotoxicitatea CsA se poate manifestă prin 3 sindroame clinice:
- disfuncţie renală acută reversibilă;
- nefrită interstiţială cronică;
- microangiopatie trombotică.

● **Nefrotoxicitatea acută** a CsA apare în primele 6-12 luni de la iniţierea terapiei, este doză dependentă şi este reversibilă după oprirea tratamentului. Se datorează vasoconstrictiei renale prin stimularea de către CsA a productiei de TxA_2, endotelină, leucotriene. La bolnavii cu transplant renal, în primul an posttransplant, este necesară diferenţierea dintre nefrotoxicitatea acută a CsA şi rejetul de grefă renală; o creştere lentă a creatininei serice care este reversibilă după scăderea dozei de CsA este sugestivă pentru nefrotoxicitatea ciclosporinică; biopsia renală cu infiltrat inflamator semnifică rejet de grefă.

La un număr redus de bolnavi trataţi cu CsA apare o **IRA fulminantă** asociată cu **trombocitopenie, CID şi microangiopatie trombotică.** Modificările histologice sunt asemănătoare celor din sindromul hemolitic uremic. Afectarea grefei renale este ireversibilă şi impune oprirea CsA şi extracţia chirurgicală a grefei.

CsA este metabolizată la nivel hepatic prin intermediul enzimelor microzomiale ale citocromului P450; substanţe care influenţează activitatea acestor enzime pot influenţa metabolismul CsA. Disfuncţia hepatică poate creşte nefrotoxicitatea CsA.

4. Alte medicamente care pot determina IRA:
- Anestezicele fluorurate - obstrucţia tubilor;
- Antiulceroasele- NTIA;
- Diureticele- NTIA;
- Chimioterapicele - obstrucţie sau NTIA;
- Interleukina II;
- Metalele grele;
- Solvenţi organici.

III. IRA PRODUSĂ DE PIGMENŢI

A. RABDOMIOLIZA

Rezultă din leziuni ale celulelor musculare, cu eliberarea conţinutului lor în sânge şi urină. În ser este crescută creatinkinaza (CK) - marker-ul de liză musculară; creşte izoenzima CK-MM caracteristică muşchilor scheletici. Creşterea este maximă la 12-36 ore de la necroză şi are T 1/2=48 ore. În rabdomiolizele medii poate ajunge până la 100.000 UI/l, iar în cele severe până la 3 mil. UI/l.

În IRA din rabdomioliză există o creştere disproporţionată a creatininei sanguine faţă de uree, datorită eliberării de cantităţi crescute de creatină din muşchi, care este spontan convertită în creatinină. În mod normal, raportul uree/creatinină sanguină este aproximativ 10:1; un raport < 5 semnifică rabdomioliză acută.

Acidul uric sanguin este mult crescut, uneori > 40 mg/dl, datorită transformării în uraţi la nivel hepatic a purinelor eliberate din muşchi; astfel de hiperuricemii mari nu apar în alte afecţiuni, nici chiar în sindromul de liză tumorală.

Leziunile severe ale microcirculaţiei se însoţesc de hipoalbuminemie datorită sechestrării unor volume mari plasmatice la nivel muscular; uneori sunt sechestrate şi eritrocite şi apare scădere acută şi severă a hematocritului fără a se evidenţia o sursă de sângerare externă sau intestinală.

Na urinar este > 20 mEq/l, ceea ce sugerează leziunile tubulare renale.

Hiperpotasemia severă apare prin eliberarea de cantităţi crescute de K din muşchii lezaţi.

Hipocalcemia - deseori severă (<3mg/dl) - se datorează hiperfosfatemiei şi sechestrării calciului în muşchii lezaţi.

Rareori apare glicozurie la glicemie normală ca rezultat al leziunilor TCP.

Cauzele rabdomiolizei

1. Traumatice - suprasolicitare musculară în:
- crush - syndrome;
- arsuri;
- ischemie- obstrucţie arterială;
- altele - crize de grand mal;
- status astmaticus;
- delirium tremens;
- insolaţie severă.

2. Netraumatice

- toxine - etanol, monoxid de carbon, alcool izopropilic, etilenglicol, toluen, clorură de mercur, venin de insecte sau şarpe;
- dezordini metabolice - cetoacidoza diabetică;
- coma hiperosmolară;
- hipokaliemia, hipernatremia, hipofosfatemia;
- hipotermia;
- medicamente - heroină, cocaină, codeină, amfetamine, supradozaj de salicilaţi, LSD, lovastatin, succinilcolină, supradozaj de barbiturice;
- defecte genetice;
- boli infecţioase - tetanos, gangrenă gazoasă, Legionella, Shigella, Pseudomonas, Coxasckie virus, hepatită, mononucleoză infecţioasă, gripă, sindrom Reye;
- altele - rabdomioliză idiopatică recurentă;
- polimiozită, dermatomiozită;
- electrocutare.

Depleţia severă de energie după un exercitiu muscular intens (eforturi fizice violente, repetitive, marş, convulsii generalizate) opreşte mecanismele de transport, cu creşterea calciului intracelular; acesta activează enzimele proteolitice, producând liza celulei.

Scăderea dobândită a producţiei de energie la nivel muscular - deficitul de K - scade sinteza de glicogen din muşchi (glicogenul fiind sursa majoră de energie în timpul contracţiei musculare anaerobe) şi alterează creşterea normală a fluxului sanguin muscular în timpul exerciţiului, ducând la ischemie.

Diagnostic: durere musculară, modificări obiective locale; test cu ortotoluidină pozitiv, fără hematii în urină, sediment urinar cu cilindri granuloşi de culoare brună (pigmen-

tari); creşterea creatinfosfokinazei (valori peste 15000 - 70000 ui/l); creşterea mioglobinei.

B. HEMOLIZA

Hemoglobinuria apare în hemolizele severe intravasculare. În hemolizele extravasculare Hb este eliberată în ţesuturi, metabolizată în bilirubină, iar în urină apare doar urobilinogen crescut.

Cauze: transfuzii cu sânge incompatibil; infecţii cu mycoplasma (mecanism imun); afecţiuni tratate prin TUR-P (prin absorbţia de glicină din patul prostatic); malaria falciparum; medicaţia antimalarică.

Bioumoral:

- **în ser:** LDH crescut, creşterea moderată a bilirubinei, hiperpotasemie, haptoglobină serică crescută;
- **în urină:** cilindri pigmentari, Hb liberă, hematină rezultată din degradarea Hb.

Fiziopatologie

Hb liberă din plasmă se leagă de haptoglobină; când este depăşită capacitatea de transport a haptoglobinei, Hb rămâne liberă în circulaţie. Complexul Hb-haptoglobină este o moleculă mare care nu trece filtrul glomerular; Hb care nu a fixat haptoglobina trece în urină. Mioglobina nu are o proteină plasmatică de care se leagă şi toată cantitatea apărută în sânge trece filtrul glomerular şi ajunge în urină.

C. MECANISMUL NEFROPATIEI PIGMENTARE

IRA prin pigmenţi apare secundar necrozei tubulare proximale şi obstrucţiei tubulare distale prin cilindri pigmentari. Mb/Hb odată filtrate, ajung în celulele TCP prin pinocitoză; la acest nivel intră în lizozomi, în care sunt clivate în globină şi ferihemat. Ferihematul este apoi transportat în afara celulei tubulare, proces consumator de ATP; datorită hipoxiei/ischemiei renale şi a depleţiei de ATP apare lezarea celulei. Ferihematul poate el însuşi să genereze radicali liberi de oxigen. Pigmenţii hemici pot lega oxidul nitric, producând vasoconstricţie. La accentuarea leziunilor oxidative mai participă:

- depleţia depozitelor intracelulare de glutation (care au rol protector împotriva oxidării);
- endotoxine intestinale ce pot fi absorbite în cursul exerciţilor fizice intense, traumatismelor, sepsisului; acestea generează citokine (factorul de necroză tumorală şi alte interleukine);
- acumularea de calciu intracelular care activează proteazele şi fosfolipazele intracelulare, cu efect distructiv asupra celulei.

Manitolul are efect protector pentru leziunile tubulare din IRA pigmentară prin următoarele efecte:

- îndepărtează radicalii liberi de oxigen;
- efect diuretic, diluând concentraţia intratubulară a pigmenţilor hemici şi prevenind obstrucţia intratubulară distală prin precipitarea pigmenţilor;
- creşte excreţia proteinelor hemice, mai ales dacă acestea sunt solubilizate prin alcalinizarea urinii.

D. TRATAMENTUL IRA PRODUSE DE PIGMENŢI

1. Menţinerea perfuziei organelor vitale prin corectarea hipovolemiei şi a şocului prin pev cu soluţii cristaloide şi sânge.

2. Administrarea de manitol 20% 12,5-25 g i.v. în 15-30 minute - creşte volumul plasmatic, creşte perfuzia renală, permiţând un clearance mai rapid al pigmenţilor hemici.

3. Administrarea de furoşemid - scade transportul Na şi consumul de oxigen la nivel tubular, permiţând economisirea rezervelor energetice ale rinichiului; prin efectul diuretic, scade concentraţia pigmenţilor hemici în tubii distali, diminuând riscul obstrucţiei tubulare.

4. Administrarea de bicarbonat de sodiu - alcalinizează urina şi solubilizează pigmenţii hemici din tubi.

5. Tratamentul hiperfosfatemiei prin administrarea de agenţi chelatori, rezecţia ţesuturilor necrozate, la nevoie dializă.

6. Complicaţii:

- infecţiile - sunt cele mai frecvente complicaţii;
- CID;
- sindrom de detresă respiratorie acută a adultului;
- insuficienţa multiplă de organe;
- sindromul de compresie fascială a muşchilor. În muşchii lezaţi componentele proteice se descompun, realizând o forţă osmotică care atrage apa; dacă muşchiul este „închis" într-o fascie, presiunea în interior creşte mult şi apare ischemie şi necroză, cu creştere secundară a CK şi leziuni nervoase ireversibile. Profilaxia: măsurarea presiunii în zonele respective, fasciotomie.

IV. IRA PRIN TULBURĂRI METABOLICE

A. NEFROPATIA URICĂ ACUTĂ (NUA)

NUA este o formă reversibilă de IRA care se produce prin precipitarea intraluminală a cristalelor de acid uric şi urat monosodic în ductele colectoare. Apare în cadrul sindromului de liză tumorală la pacienţii cu neoplazii limfo- sau mieloproliferative în timpul tratamentului chimioterapic sau chiar în absenţa lui (când turnover-ul celulelor tumorale este rapid).

1. Anatomie patologică

- **Macroscopic:** papilele conţin striaţii galbene, lineare ce delimitează traiectul ductelor colectoare obstruate de acid uric sau urat monosodic precipitat.
- **Microscopic:** lumenul tubular conţine cristale birefringente aciforme; tubii proximali sunt dilataţi datorită obstrucţiei; glomerulii sunt normali. Dacă nu se instituie tratament, apar: inflamaţie granulomatoasă tubulointerstiţială, edem şi microtofi medulari.

2. Patogenie

Precipitarea în ductele colectoare a cristalelor de urat şi acid uric apare când concentraţia lor intraluminală depăşeşte solubilitatea lor la acest nivel (în hiperuricemiile severe sau în stările de deshidratare severă cu acidul uric sanguin normal). Mecanismele de acidifiere distală contribuie la precipitarea cristalelor; în prezenţa unui pH urinar acid, uratul monosodic este convertit în acid uric care are solubilitatea cea mai mică dintre toate purinele.

La nivel renal uraţii serici sunt supuşi proceselor de: filtrare glomerulară; reabsorbţie la nivelul TCP a aproape întregii cantităţi filtrate; secreţie la nivel proximal; reabsorbţie „postsecretorie" la nivel proximal şi distal. Expansiunea volemică, acizii organici, sali-

cilaţii în doze mari, probenecidul - scad reabsorbţia uraţilor. Depleţia de volum creşte reabsorbţia uraţilor şi produce hiperuricemie. Hiperuricemie poate apărea şi când secreţia proximală de uraţi prin transportorii acizilor organici este inhibată de acizi organici competitivi (salicilaţi în doze mici, probenecid, pirazinamidă, acid lactic, cetoacizi).

3. Etiologie

a. Cauze de hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) cu hiperuricemie: boli limfo sau mieloproliferative cu sindrom de liză tumorală; neoplasme de sân, plămân, stomac, cu sindrom de liză tumorală; rabdomioliză, sindrom de strivire, convulsii, tireotoxicoză; sindrom Lesch-Nyhan (deficienta X-linkată de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază; se manifestă prin episoade recurente de NUA, hiperuricemie severă, gută şi encefalopatie cu automutilare).

b. Cauze de hiperuricozurie (> 600 mg/24 ore) fără hiperuricemie: medicamente uricozurice: salicilaţi în doze mari, probenecid; sindrom Fanconi congenital sau dobândit.

4. Clinică

Debut cu oligurie sau anurie şi eventual durere de tip colică renală; ulterior: creşterea retenţiei azotate, semne clinice de uremie, de hiperhidratare, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, acidoză metabolică.

5. Diagnostic pozitiv

Tipic: bolnav cu afectiuni maligne limfo- sau mieloproliferative care în primele zile ale tratamentului chimioterapic de inducţie dezvoltă IRA oligoanurică. Acidul uric sanguin este > 20 mg/dl; raportul urinar urat/creatinină >1 sugerează că hiperuricemia este prin supraproducţie şi se asociază cu hiperuricozurie, iar un raport <1 apare în stările de deshidratare şi alte stări ce produc hiperuricemie prin scăderea excreţiei uraţilor. În urină apar frecvent cristale de acid uric.

Diagnosticul pozitiv este mai dificil dacă tabloul de mai sus se instalează spontan la un bolnav neoplazic cu turnover rapid al celulelor tumorale; în acest caz IRA prin NUA trebuie diferenţiată de alte cauze de IRA: invazie renală, obstrucţie ureterală, medicaţie nefrotoxică.

6. Evoluţie

Sub tratament funcţia renală este recuperată în 100% din cazuri. Profilaxia NUA la bolnavii cu afecţiuni limfo- sau mieloproliferative este eficace în 95% din cazuri. Durata NUA depinde de vârsta bolnavului şi factorii de risc asociaţi: boli renale sau insuficienţă renală preexistente, boli vasculare, administrarea concomitentă de antibiotice nefrotoxice, statusul nutriţional şi hemodinamic.

7. Profilaxie

Se face la bolnavii cu risc crescut: afecţiuni limfo- şi mieloproliferative, neoplazici. Obiective: profilaxia hiperuricemiei cu allopurinol, menţinerea euvolemiei, diureză > 2,5 l/zi, menţinerea echilibrului acidobazic.

Allopurinolul se administrează cu 1-3 zile înainte de începerea tratamentului antineoplazic. Trebuie avut în vedere că allopurinolul determină creşterea nivelelor serice şi urinare ale hipoxantinei şi xantinei, putând produce chiar IRA prin precipitarea intraluminală a xantinei (nefropatia xantinică).

Menţinerea euvolemiei se face prin hidratare orală sau parenterală cu soluţii saline, astfel încât să se obţină o diureză > 2,5 l/zi; după corectarea hipovolemiei, se poate adăuga furosemid pentru a creşte diureza.

Alcalinizarea urinei la un pH>7 se face prin administrarea de bicarbonat de sodiu; se poate adăuga acetazolamidă, dar există risc de hipopotasemie; K seric trebuie monitorizat şi, la nevoie, corectat.

8. Tratamentul curativ

Odată instalată IRA prin NUA, terapia conservatoare poate fi eficientă dacă clearance-ul de creatinină este > 30 ml/min. Sub aceste valori, sau dacă sunt prezente indicaţiile clinice (hiperhidratare refractară, pericardită, hemoragii, encefalopatie), este necesară dializa. Hiperfosfatemia severă impune utilizarea unui lichid de dializă sărac în calciu, pentru a evita depunerea sărurilor de calciu în ţesuturile moi sau IRA prin precipitarea fosfatului de calciu intrarenal.

B. NEFROPATIA HIPERCALCEMICĂ

1. Cauze - este rezultatul hipercalcemiei acute sau cronice produse în: neoplazii (neoplasm pulmonar cu celule scuamoase, limfom, mielom multiplu, carcinom renal, cancer de sân); hiperparatiroidism primar; sarcoidoză, boli granulomatoase; intoxicaţiile cu vitaminele A sau D; sindromul lapte-alcaline, imobilizările prelungite. Hipercalcemia produce la nivel renal: acidoză tubulară, diabet nefrogen insipid; nefrocalcinoză, nefrolitiază.

2. Fiziopatologie

Severitatea insuficienţei renale depinde de durata şi magnitudinea hipercalcemiei şi de prezenţa concomitentă a hiperuricemiei şi hiperfosfatemiei;

Hipercalcemia acută produce vasoconstricţie intrarenală, scade reabsorbţia Na, K, Mg şi apei, putând duce la scăderea volumului extracelular şi azotemie prerenală, hipernatremie, polidipsie, poliurie, hipopotasemie, hipomagnezemie. IRA se produce prin vasoconstricţie renală şi precipitarea intratubulară distală de fosfat de calciu.

Dacă insuficienţa renală nu este foarte avansată, corectarea hipercalcemiei duce la recuperarea funcţiei renale, regresia nefrocalcinozei, oprirea formării calculilor renali.

3. Clinic: debutează frecvent cu colică renală; pe măsură ce hipercalcemia se agravează apar: oligurie, hipovolemie, confuzie, letargie, slăbiciune musculară.

4. Diagnosticul pozitiv al nefropatiei hipercalcemice constă în evidenţierea simultană a retenţiei azotate şi hipercalcemiei; examenul de urină evidenţiază cilindri celulari, hematii, cristale de fosfat de calciu şi oxalat de calciu. Radiologic, ecografic, scintigrafic se evidenţiază nefrocalcinoză, litiază.

5. Tratament

a. profilactic - corectarea hipercalcemiei şi a hipovolemiei prin administrarea de soluţii saline şi furosemid.

b. instalarea IRA impune dializa.

C. ALTE CAUZE DE IRA METABOLICĂ

- nefropatia hiperfosfatemică - în sindroame de liză tumorală, rabdomioliză.
- oxaluria primară şi hiperoxaluria secundară unei boli inflamatorii cronice a intestinului sau by-pass-ului - produc IRA prin precipitare intrarenală de oxalat.

TRATAMENTUL IRA

A. PROFILAXIA IRA

Factorii de risc ai IRA:

1. Hipoperfuzia renală

- depleţia volemică

- vasodilataţia sistemică
- sepsis

2. Vârstă avansată

3. Boli cronice

- cardiace
- insuficienţă renală
- hepatice
- HTA
- boli vasculare periferice
- diabet

4. Expunere la nefrotoxice

a. Profilaxia hipoperfuziei renale se face prin recunoaşterea şi tratarea la timp a tuturor cauzelor de IRA prerenală. Restabilirea volumului vascular prin administrarea de fluide, menţinerea fluxului plasmatic renal prin agenţi inotropi pozitivi, administrarea de vasodilatatoare renale sau contracararea vasodilataţiei sistemice excesive - toate acestea sunt, în funcţie de caz, mijloace prin care poate fi prevenită azotemia prerenală.

b. Profilaxia nefrotoxicităţii începe tot cu măsurile enumerate la punctul a). Hipovolemia reprezintă un factor de risc important în producerea IRA nefrotoxice. Administrarea de substanţe de contrast, intervenţiile chirurgicale, chimioterapia pot fi amânate până se asigură o expansiune volemică suficientă pentru a proteja împotriva nefrotoxicităţii exogene sau endogene.

Este obligatorie evaluarea atentă a prescripţiei farmacologice în cazul coexistenţei mai multor factori de risc: vârsta înaintată, hipovolemie, administrarea concomitentă a mai multor nefrotoxice, necesitatea administrării unor doze terapeutice mari, afecţiuni extrarenale preexistente (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă, boli hepatice). Este riscantă administrarea de AINS la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, la cei cu LES, sindrom nefrotic, cirotici cu ascită. Sulfamidele dau foarte frecvent cristalizare tubulară la pacienţii cu depleţie volemică. Tratamentul cu aminoglicozide este uneori impus de gravitatea stărilor septice; doza de administrare trebuie să fie adaptată funcţiei renale. Din nefericire, menţinerea unor doze subtoxice nu asigură întotdeauna protecţia pentru nefrotoxicitate.

c. Agenţi terapeutici utili în profilaxia IRA

- **Manitolul**

Are efect de prevenire sau atenuare a IRA ischemice sau nefrotoxice; efectul se datorează prezervării sau restabilirii FSR şi prevenirii precipitării intratubulare; previne agregarea eritrocitelor în microcirculaţia medularei externe. Se administrează profilactic la anumite grupe de pacienţi cu risc crescut: înainte de operaţii pe cord sau aortă, pacienţi cu icter obstructiv care urmează să sufere o intervenţie chiurugicală abdominală, pacienţii cu rabdomioliză (asociat cu alcalinizarea urinei în acest ultim caz). Manitolul nu pare a avea efect superior în comparaţie cu administrarea de soluţii saline; nu poate fi folosit ca substitut al soluţiilor saline pentru repleţia volumului circulant.

- **Diureticele de ansă**

Sunt folosite în prevenţia IRA ischemice, nu şi a celei nefrotoxice (pot agrava o IRA după cefalosporine sau gentamicină). Produc vasodilataţie renală prin stimularea secreţiei de PG; întrerup feed back-ul tubuloglomerular, previn obstrucţia intratubulară prin cilindri, inhibă transportul NaCl la nivelul ansei Henle, reducând necesităţile de oxigen

la acest nivel. Nu au efect în faza de stare a NTA, dar administrate în primele 48 ore de la debut pot transforma o IRA oligurică într-o IRA nonoligurică; efectul de creştere a diurezei este mai mare în administrare în pev decât i.v. în bolus.

- **Dopamina**

În doze de 1-2 mg/kg/min are efect de prevenţie a IRA; în aceste doze creşte FSR şi RFG ca urmare a vasodilataţiei produse prin stimularea receptorilor specifici din microcirculaţia renală; creşte excreţia fracţionată a Na datorită creşterii fracţiei filtrate şi a scăderii reabsorbţiei proximale. Eficienţă bună în prevenirea IRA postoperatorii, mai ales în combinaţie cu furosemid şi/sau manitol. În combinaţie cu furosemidul poate transforma o IRA oligurică în IRA nonoligurică.

- **Factorul natriuretic atrial**

Scade rezistenţa în AA şi o creşte în AE; creşte coeficientul de ultrafiltrare, ducând la creşterea RFG prin creşterea presiunii în capilarul glomerular. Este eficient în prevenirea IRA ischemice sau nefrotoxice.

- **Blocantele de calciu**

Studii recente le demonstrează eficienţa în prevenirea IRA ischemice dacă sunt administrate înainte de producerea injuriei renale; protejează împotriva IRA produsă de substanţe de contrast sau de ciclosporină, dar nu de aminoglicozide (chiar o pot agrava!). Mecanisme protectoare: antagonizează vasoconstricţia renală generată de AGT II, endotelină, norepinefrină, ADH; stimulează direct excreţia urinară de sodiu şi apă; la nivelul celulelor epiteliale tubulare inhibă influxul calciului care survine după hipoxie. Administrarea de verapamil în pretransplant la primitori scade incidenţa IRA posttransplant.

- **Alcalinizarea urinei:** poate fi utilă în afecţiunile în care pH-ul lichidului tubular este un factor în patogeneză. Administrarea de bicarbonat de sodiu poate preveni IRA la pacienţii cu rabdomioliză, mioglobinurie; poate impiedica NUA la pacienţii aflaţi în tratament chimioterapic pentru neoplazii.
- Tratamentul care interferă metabolismul nefrotoxinelor sau al substanţelor care precipită intratubular poate fi util în NUA şi în intoxicaţia cu alcool metilic. **Allopurinolul** blochează conversia xantinei şi hipoxantinei în acid uric. Infuzia de alcool etilic opreşte conversia alcoolului metilic în acid formic. IRA secundară hipercalcemiei poate fi prevenită prin expansiune volemică, administrare de furosemid, prednison, calcitonină, mithramycin şi EDTA sodic.
- Soluţii profilactice de viitor: prostaglandine, antioxidanţi, antagonişti ai endotelinei, antagonişti ai factorului activator plachetar, inhibitori ai 5-nucleotidazei, glicină.

B. TRATAMENTUL AZOTEMIEI PRERENALE

Diagnosticul de AP impune iniţierea rapidă a tratamentului, în scopul restabilirii RFG şi prevenirii instalării IRA ischemice.

- La pacienţii cu azotemie prerenală şi instabilitate circulatorie, determinate de pierderi ale lichidului extracelular (diaree, fistulă enterică, vărsături), este indicată reexpansiunea volemică prin administrarea de soluţii saline 0,9% sau Ringer lactat. Rata de administrare a lichidelor trebuie corelată cu vârsta pacientului, prezenţa de boli cardiovasculare şi starea hemodinamică. La pacienţii cu şoc hipovolemic, în prima oră se pot administra lichide în bolusuri frecvente de 100-200 ml până la un total de 1-2 l. Ulterior, rata administrării de lichide se stabileşte în funcţie de necesarul volemic; nu trebuie

depăşită o rată de administrare de 200-250 ml/oră. Administrarea soluţiilor coloidale (albumină, dextran, plasmă) este comparabilă cu cea a soluţiilor cristaline. Substanţele coloidale sunt foarte utile în stările asociate cu o presiune coloid-osmotică redusă. Folosirea dextranilor se poate complica cu reacţii de hipersensibilitate, IRA, hemoragii. Se administrează lichide până la restabilirea presiunii arteriale şi obţinerea unui flux urinar de peste 30 ml/oră, cu evitarea supraîncărcării şi producerea EPA, mai ales la pacienţii vârstnici sau la cei cu afecţiuni cardiovasculare. Pentru a evita aceste complicaţii se supraveghează: turgescenţa jugularelor, prezenţa ralurilor, apariţia galopului, apariţia de edeme, creşterea în greutate. Ideală pentru monitorizarea repleţiei volemice rămâne monitorizarea PVC.

Cazurile mai puţin severe de azotemie prerenală (abuz de diuretice, nefropatii cu pierdere de sare) nu necesită administrare parenterală de lichide şi vor răspunde la oprirea terapiei diuretice şi creşterea aportului de sare din dietă.

Dacă diagnosticul de AP este corect stabilit şi nu a evoluat către NTA, răspunsul la încărcarea cu lichide va fi prompt: ureea şi creatinina sanguine revin la valori normale în 24-48 ore. Menţinerea oliguriei în condiţiile repleţiei de volum poate indica evoluţia către NTA ischemică sau intervenţia unor nefrotoxice, cazuri în care se poate încerca administrarea de diuretice şi vasodilatatoare renale.

Azotemia prerenală produsă prin disfuncţie de pompă este greu de tratat. Alterarea excreţiei de sodiu este prezentă în disfuncţia uşoară de pompă; când afectarea cardiacă agravează hipoperfuzia renală apare AP. Măsurile folosite pentru îmbunătăţirea funcţiei cardiace pot determina restabilirea perfuziei renale doar în cazurile în care influenţează semnificativ inotropismul: diuretice pentru reducerea presarcinii, agenţi inotrop pozitivi (digoxin, dobutamină), vasodilatatoare, hidralazine şi captopril (discutabil) pentru reducerea postsarcinii.

C. TRATAMENTUL IRA

1. Tratamentul conservator (nedialitic) se aplică la pacienţii cu IRA în fază precoce, care nu au complicaţii metabolice sau medicale. Acesta constă în: internarea în spital a pacientului, monitorizarea presiunii arteriale, aprecierea statusului volemic, a funcţiilor neurologice, evidenţierea complicaţiilor hemoragice sau infecţioase. Se monitorizează zilnic electroliţii serici (Na, K, Cl, CO_2), ureea şi creatinina sanguine, nivelul seric al Ca, PO_4^- şi hemograma. Traseul EKG poate orienta asupra severităţii hiperpotasemiei. Pentru evitarea infecţiilor se limitează cateterizarea endovenoasă şi urinară (atât cât este posibil). Nu se foloseşte antibioterapie profilactică.

Situaţii clinice de prezentare a IRA şi principiile de terapie:

- **oligoanurie de 24 ore cu uree sanguină < 100 mg%:** se cercetează cauza IRA; se determină PVC - la valori normale/scăzute ale acesteia se hidratează bolnavul cu soluţie NaCl 0,9% şi glucoză, manitol, apoi se administrează furosemid (10-20 fiole în două prize). Excepţii de la această conduită: stare toxicoseptică, sindrom de strivire, alte cauze de rabdomioliză care sugerează o evoluţie nefavorabilă şi impun instituirea unei căi de abord vascular în vederea unei dialize profilactice (ceea ce va permite şi administrarea unor doze eficiente, bactericide, de antibiotic sau alte droguri cu potenţial nefrotoxic, dar impuse de starea clinică).
- **oligoanurie de 24-48 ore cu uree sanguină <300 mg%:** valorile mari ale uremiei şi hiperhidratarea prin hipercatabolism impun: evitarea administrării de manitol (risc de edem pulmonar acut); evitarea hiperhidratării iatrogene: determinarea PVC este obliga-

torie; se pot administra doze mari de diuretic de ansă. Se încearcă pentru scurt timp tratamentul conservator, având permanent în vedere posibilitatea de introducere a bolnavului în dializă în regim de urgenţă.

- **oligoanurie cu durată > 48 ore:** se instituie imediat calea de abord vascular; terapia medicamentoasă poate fi administrată fără riscul hiperhidratării datorită posibilităţii conectării imediate a bolnavului la rinichiul artificial.

2. Dieta pacienţilor cu IRA

Dieta urmăreşte încetinirea acumulării de nitrogeni, fosfor, magneziu, potasiu şi lichide.

Se preferă modul de administrare oral, dar în situaţii care nu permit aceasta se foloseşte calea parenterală de alimentare. Alimentaţia parenterală poate fi menţinută pe o durată care depăşeşte chiar 2 săptămâni cu condiţia respectării unor reguli privind raportul proteine/lipide/glucide, aportul hidric, aportul de vitamine şi oligoelemente - adaptate fiecărui bolnav. Administrarea de aminoacizi esenţiali a dat rezultate mai bune decât glucoza 50%. Se realizează menţinerea balanţei azotate, dar durata de supravieţuire nu este semnificativ crescută. Retenţia hidrică şi acumularea produşilor de degra-dare proteică datorită alimentării parenterale impun iniţierea HD cu ultrafiltrare.

a) Restricţie de potasiu - la un un aport de maximum 20-40 mEq/zi. Restricţia de sodiu este necesară pentru a evita supraîncărcarea volemică; la pacienţii fără semne de hipervolemie se permite un aport de Na de 80 mEq/zi. Aportul de lichide se limitează la valoarea care suplineşte pierderile insensibile şi diureza. La pacienţii care au pierderi insensibile crescute (febrili, hiperventilaţie) se suplimentează 500 ml lichide/zi la volumul diurezei. Administrarea unei cantităţi peste aceste valori duce la hiponatremie.

b) Necesarul energetic pentru pacienţii cu IRA este greu de apreciat, dar dietele hipercalorice reduc degradarea proteică. Se folosesc scheme terapeutice cu 35-50 cal/kg/zi, dozele mai mari fiind rezervate pentru cei cu stări hipercatabolice. 80% din necesarul caloric este reprezentat de carbohidraţi, iar 10-20% de lipide.

c) Lipidele reprezintă o sursă eficientă de calorii şi sunt necesare pentru a împiedica apariţia sindromului de deficit de acizi graşi. Administrarea de lipide poate fi efectuată zilnic, în cantitate de 10% din raţia calorică, sau prin administrarea de 2-3 ori/săptămână a 500 ml soluţie lipidică 10%.

d) Dextroza, sub forma de soluţii hipertone (50-70%), este sursa uzuală de carbohidraţi; se preferă aceste concentraţii pentru limitarea aportului de lichide la pacienţii oligurici sau anurici (care au risc de EPA).

e) Necesarul zilnic de proteine depinde atât de frecvenţa dializelor, cât şi de prezenţa unor afecţiuni hipercatabolice. Raţia proteică va fi de minimum 0,6 g proteine/kgcorp/zi; în IRA hipercatabolică se suplimentează în funcţie de situatie (0,8 g proteine/kgcorp/zi + 6,25g x rata de producţie a ureei în g). În cazurile în care se impune restricţie proteică, se administrează soluţii de aminoacizi esenţiali (6,5%). Pacienţii aflaţi în program de HD şi care nu au restricţie proteică pot primi soluţii de aminoacizi 8,5% care conţin aproximativ 7,15 g de azot. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţuri scurte şi cu ketoanalogi - la pacienţii cu stări septice sau postoperator - îmbunătăţeşte balanţa azotată. Mecanismul de acţiune este discutat, iar rolul acestor aminoacizi ca suport nutriţional la pacienţii cu IRA rămâne să fie definit.

f) În soluţiile de nutriţie parenterală se pot administra **vitamine** (B_1, B_2, B_6, biotină, acid pantotenic, colină) şi oligoelemente (Mn, Zn, Cu, Cr). Vitamina K (10 mg) se administrează de două ori pe săptămână.

Rata iniţială de administrare a soluţiilor trebuie să nu depăşească 50 ml/h şi trebuie monitorizată glicemia. A doua zi rata de administrare se măreşte pentru a se administra necesarul calculat de calorii şi proteine. Electroliţii trebuie monitorizaţi zilnic, mai ales dacă soluţiile iniţiale nu au inclus electroliţi. După începerea dializei şi la bolnavii cu diureză păstrată sau în faza de reluare a diurezei există riscuri de hipokalemie, hipofosfatemie şi hipomagneziemie; se pot adăuga în soluţii K, Mg şi PO_4. Poate fi necesară şi suplimentarea cu calciu. În timpul primei săptămâni de alimentaţie parenterală concentraţiile serice ale electroliţilor, glucozei şi ureei trebuie verificate zilnic, iar cele ale calciului, fosfatilor şi magneziului de 2-3 ori pe săptămână. Transaminazele se verifică de mai multe ori pe săptămână, iar valoarea proteinelor totale, a colesterolului şi triglicеridelor se determină săptămânal.

3. Tratamentul prin epurare extracorporeala în IRA

Există multe **tehnici** de epurare extracorporeală aplicabile în IRA: **hemodializa intermitentă, hemofiltrarea** - arteriovenoasă şi venovenoasă, **hemodiafiltrarea** - arteriovenoasă şi venovenoasă, **dializa peritoneală acută.**

O metodă eficientă de supleere renală trebuie sa îndeplinească mai multe condiţii: să asigure epurarea toxinelor uremice, corecţia dereglărilor hemodinamice, electrolitice şi acido-bazice şi, nu în ultimul rând, să nu producă injurii renale suplimentare şi să permită recuperarea cât mai rapidă a funcţiei renale. Fiecare dintre tehnicile enumerate prezintă atât avantaje cât şi dezavantaje; în funcţie de acestea, analizând contextul clinic, nefrologul decide metoda cea mai indicată fiecărui caz în parte.

a) Hemodializa intermitentă (HDI)

Rămâne metoda principală de tratament în IRA

Indicaţiile HD în IRA sunt:

- **oligoanurie** cu durata > 72 ore, K seric > 7 mEq/l, uree sanguina > 200 mg%, creatinină sanguină > 10 mg%, bicarbonat plasmatic < 15 mEq/l.
- Nu sunt întotdeauna obligatorii. Se începe dializa înainte de atingerea acestor valori la:

- **bolnavii în stare critică** (postoperator, sepsis, instabilitate hemodinamica), la care ne aşteptăm la complicarea evoluţiei;
- **IRA hipercatabolică** - definită prin creşterea uremiei cu mai mult de 70 mg% sau/şi a kaliemiei cu mai mult de 0,5 mg% zilnic;
- **bolnavi cu insuficienţă cardiacă manifestă** (EPA, HTA refractară la tratament, edeme).

Avantajele HDI:

- clearance foarte bun pentru toxine uremice şi droguri nefrotoxice, permiţând administrarea agenţilor terapeutici necesari, chiar şi în doze pline;
- anticoagularea poate fi minimă sau poate lipsi complet;
- biocompatibilitate bună - nu expune sângele pentru perioade lungi la membranele de dializă.

Dezavantajele HDI:

- induce sau agraveaza instabilitatea hemodinamică;
- riscul dezechilibrului de dializă prin edem cerebral;
- capacitate limitată de ultrafiltrare datorită timpului limitat.

Doza de dializă în HDI:

Pentru a evita sindromul de dezechilibru de dializă, la iniţierea terapiei se prescriu şedinte zilnice cu durata de 2 ore, aşa încât:

- raportul uree post/pre dializă să fie 0,70 - 0,65;
- Kt/V să fie 3,6 - 4,2;
- homeostazia hidroelectrolitică şi cea hemodinamică să fie menţinute în parametri optimi.

Accesul vascular în HDI: este obţinut prin implantarea unui cateter tip Shaldon într-o venă centrală (femurală, subclavie, jugulară); acesta asigură flux sanguin mare şi recirculare minimă.

Anticoagularea în HDI:

Riscul hemoragic al IRA poate fi crescut de afecţiunea cauzală a acesteia; în funcţie de contextul clinic se va opta pentru una dintre următoarele tehnici:

- **heparinizare clasică:** bolus de 2500 UI şi apoi infuzie de 1000 UI/oră;
- **heparine cu greutate moleculară mică:** 750 - 1000 UI/oră;
- **heparinizare minimă:** 500 UI/30-60 minute;
- **heparinizare regională:** cu adaugare de protamină pe ansa venoasă;
- **anticoagulare cu citrat** (necesită dializat cu Ca crescut) sau **prostaciclină** (risc de hipotensiune intradialitică) - folosire limitată;
- **dializa fără anticoagulare:** necesită flux sanguin crescut; este indicată la pacienţi cu coagulopatii severe (ex. CID).

Soluţiile pentru HDI:

Pornind de la compoziţia soluţiei stanard pentru hemodializă, concentraţiile electroliţilor pot fi adaptate cerinţelor particulare din IRA.

- **Na** - în IRA sunt utile concentraţii mari (140-145 mEq/l) datorită instabilităţii hemiodinamice şi riscului de hipotensiune.
- **K** - poate fi scăzut (majoritatea pacienţilor cu IRA ce necesită HD au hiperpotasemie) la 2-3 mEq/l.
- **Ca** - sunt frecvente situaţiile care necesită concentraţii mari (3,5-3,75 mEq/l); excepţie face rabdomioliza.
- **Mg** - în concentraţii standard (1,5-1,75 mEq/l).
- **Cl** - e recomandat a fi crescut în soluţiile bolnavilor cu alcaloză metabolică.
- **bicarbonatul** - este preferat acetatului ca substanţă tampon.
- **dextroza** - poate fi adaugată soluţiei de dializă, ca modalitate de aport energetic în cursul HDI.

b) Tehnici continue de supleere renală

Au cunoscut o dezvoltare considerabilă în ultimii ani, fiind considerate un mare progres în managementul bolnavilor cu disfuncţii organice multiple din secţiile de terapie intensivă.

Avantaje:

- nu prezintă risc cardiovascular, putând efectua ultrafiltrări mari fără a induce instabilitate hemodinamică;
- nu produc dezechilibrul de dializă (nu dau edem cerebral datorită epurării lente a ureei).

Dezavantaje:

- necesită anticoagulare pe o perioadă mare de timp (risc hemoragic crescut);
- biocompatibilitate mai scăzută - contact îndelungat sanguin cu membrană artificială;
- este nevoie de supraveghere calificată pentru perioadă lungă de timp (toată şedinţa).

Indicaţii:

Reprezintă terapia de elecţie la pacienţii cu instabilitate cardiovasculară (post intervenţii chirurgicale, şoc septic), bolnavi cu disfunţie multiplă de organe.

Tipuri de terapie continuă de supleere renală:

HCAV - hemofiltrare continuă arteriovenoasă - prima aplicată (1977); sângele este împins prin presiunea arterială în sistemul extracorporeal, trecut printr-un filtru cu permeabilitate crescută şi reintrodus în organism printr-o venă; rezultă un volum de lichid ultrafiltrat care este înlocuit prin administrarea unei soluţii cu compoziţie controlată, printr-o vena periferică sau pe una din liniile extracorporeale (prediluţie sau postdiluţie). Necesită abord arterial - cateter arterial.

HCVV - hemofiltrare continuă venovenoasă - adaptare a tehnicii HCAV prin ataşarea unei pompe ce scoate sângele dintr-o venă şi îl reintroduce în altă venă după hemofiltrare; nu mai prezintă riscurile cateterizării arteriale.

HDCAV/HDCVV - hemodializa continuă arterio/veno-venoasă - adaugă la tehnicile precedente trecerea în contracurent a unui lichid de dializă prin compartimentul cu ultrafiltrat; câştigă creşterea clearance-ului solviţilor.

HDCFC - demodializa continuă cu flux crescut - utilizează membrane cu flux crescut care permit îndepartarea solviţilor prin difuziune şi convecţie - epurare bună pentru molecule mari şi medii; ultrafiltrarea optimă nu este niciodată depăşită, fiind controlată de un sistem special.

ULC - ultrafiltrarea lentă continuă - este o variantă modificată a hemofiltrării, folosită pentru îndepărtarea excesului de lichide la pacienţii cu rezistenţă la terapia diuretică. Volumul de înlocuire este considerabil mai mic decât în hemodiafiltrare, dar această tehnică nu este folosită pentru terapia uremiei.

Complicaţii ale HDI şi tehnicilor continue de supleere renală

- cele mai importante complicaţii sunt cele legate de abordul vascular: prezenţa cateterelor poate duce la infecţii şi sepsis, tromboze şi dilataţii anevrismale, hemoragii la locul cateterizării;
- complicaţii determinate de anticoagulare - hemoragii datorită heparinizării (această situaţie poate fi soluţionată prin folosirea heparinizării regionale sau folosirea dozelor mici de heparină).
- complicaţiile acute ale dializei - sunt descrise la capitolul Dializă.

c) Dializa peritoneală în IRA

A fost prima metodă de supleere a funcţiei renale utilizată în IRA. Apariţia HD şi a metodelor de dializă continuă i-au limitat mult indicaţiile.

Indicatiile DP în IRA:

Este cea mai blândă metodă de control a uremiei, indicată la pacienţii cu complicaţii hemoragice, leziuni cerebrale, la bolnavii cu cardiopatii severe şi cei cu risc hemoragic crescut. De asemenea, este preferată hemodializei în cazul copiilor cu IRA, la care crearea unei căi de abord vascular este extrem de dificilă.

Avantaje DP:

- nu influenţează statusul hemodinamic;
- nu necesită anticoagulare;
- asigură un clearance pentru produşii de retenţie azotată foarte apropiat de cel fiziologic;
- oferă aport energetic prin dextroza din soluţiile introduse intraabdominal;
- nu agresează hemodinamic microcirculaţia renală.

Dezavantaje DP:
- necesită intervenţie chirurgicală pentru montarea unui cateter peritoneal;
- risc considerabil de peritonită;
- rata de epurare a potasiului este mică, deseori insuficientă pentru bolnavii cu IRA.

Contraindicaţii DP: IRA hipercatabolică, hiperpotasemii severe, intervenţii recente pe abdomen.

Accesul către peritoneu este realizat printr-un cateter rigid pentru DP, inserat intraperitoneal cu ajutorul unui fir ghid.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC ÎN IRA

Mortalitatea prin IRA se menţine la valori înalte (30%) chiar şi în condiţiile aplicării terapiei de supleere extrarenală; principalele cauze sunt reprezentate de gravitatea bolilor care determină IRA, iniţierea tardivă a HD sau a terapiei convenţionale şi de patologia asociată (neoplazii, HTA veche, insuficienţă cardiacă, diabet zaharat etc).

Un pacient cu IRA prezintă 3 căi potenţiale de evoluţie:

- **către remisiunea IRA** - cu revenirea la normal a RFG şi refacere tubulară lentă, completă sau cu defecte, în 8 - 12 luni;
- **către IRC** - pe care o putem diagnostica după ce au trecut mai mult de 8 săptămâni de la apariţia IRA. Retenţia azotată poate să rămână discret sau moderat crescută, cu progresie lentă către IRC terminal; de asemenea, este posibil ca pacientul să rămână anuric, necesitând dializă tot restul vieţii.
- **deces prin complicaţii** ale bolii de bază sau ale IRA.

Succesul în managementul unui bolnav cu IRA depinde, în mare măsură, de promptitudinea instituirii terapiei şi de corectitudinea alegerii metodei terapeutice.

capitolul 7

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ (IRC)

I. EPIDEMIOLOGIE

A. FRECVENŢA - anual apar 50-100 cazuri noi la un milion de locuitori. Această incidenţă este variabilă după diferite criterii: geografic (nefropatia balcanică, nefropatia fenacetinică în Elveţia etc.); sex (boala este mai frecventă la sexul masculin: 60%); vârstă (nefronoftizia înainte de 20 ani, glomerulonefrite între 20-40 ani, nefropatii interstiţiale între 40-60 ani, nefroangioscleroza după 60 ani).

B. INCIDENŢA este astăzi în creştere pentru diabet, abuz de analgetice.

II. ETIOLOGIE

În registrul american al bolnavilor dializaţi, etiologia IRC, în ordinea reducerii frecvenţei, este: diabetul zaharat, HTA, glomerulopatiile, polichistoza renală. Majoritatea nefrologilor consideră că până la 1/3 dintre cazurile de IRC au etiologie neprecizată.

III. MECANISMELE PROGRESIEI IRC

La bolnavii cu leziuni renale bilaterale evoluţia se face spre insuficienţă renală cronică terminală (IRCT). Reducerea numărului nefronilor funcţionali activi (NFA) sub 50% - respectiv creşterea creatininemiei peste 2 mg% - va duce la IRCT într-un interval variabil, în funcţie de boala de fond şi de elementele supraadăugate (HTA, proteinurie importantă, afecţiuni coexistente).

A. METODE DE APRECIERE A FUNCŢIEI RENALE

RFG scade lent în majoritatea bolilor renale bilaterale. Cea mai simplă metodă de apreciere a scăderii RFG este creatininemia dar, determinarea acesteia nu urmăreşte cu exactitate gradul RFG deoarece în IRCT: este alterat aportul proteic; scade masa mus-

culară; creşte secreţia tubulară de creatinină pe măsură ce scade numărul NFA. O determinare exactă a RFG nu poate fi realizată decât cu substanţe care filtrează liber glomerular şi nu sunt reabsorbite sau secretate tubular: inulină, DTPA, iotalamat. Efectuarea clearance-ului de creatinină nu oferă date suplimentare determinării creatininemiei din cauza secreţiei tubulare variabile şi a dificultăţilor de recoltare completă a urinei.

B. PATOGENIA PROGRESIEI IRC

Ipoteza actuală a progresiei bolilor renale cu IRC susţine că progresia leziunilor rinichiului insuficient nu se datoreşte leziunilor morfologice ale bolii iniţiale, ci mecanismelor de adaptare compensatorie a rinichiului (care încearcă - iniţial chiar reuşesc - să normalizeze funcţia renală; ulterior respectivele mecanisme pot fi considerate de maladaptare, distrugând nefron după nefron) şi complicaţiilor bolii iniţiale.

C. MECANISME DE ADAPTARE („MALADAPTARE“) COMPENSATORIE

1. Hiperfiltrarea şi creşterea presiunii glomerulare

După extirparea a < 80% din parenchimul renal, primul mecanism compensator este **scăderea rezistenţei vasculare preglomerulare,** ceea ce va duce la creşterea fluxului glomerular şi a presiunii hidraulice transglomerulare, cu apariţia **hiperfiltrării.** Mecanismul are efecte benefice prin aducerea RFG la valori apropiate celor anterioare extirpării de NFA, dar persistenţa acestei hipertensiuni intrarenale lezează capilarele şi distruge nefronii. Leziunile secundare hiperfiltrării per nefron apar şi în HTA sistemică, diabetul zaharat, glomerulopatii. RFG creşte foarte mult şi în cazul ingestiei excesive de proteine. Modalităţile de reducere a hipertensiunii intrarenale sunt:

a. dieta hipoproteică - acesta scade şi producţia de AGT II şi rezistenţa arteriolară eferentă;

b. administrarea de IEC, aceştia acţionând prin două mecanisme:

- reduc presiunea arterială sistemică, deci şi pe cea din artera renală;
- scad presiunea arterială postglomerulară (presiunea din arteriola eferentă este controlată de AGT II, iar IEC scad producţia de AGT II);

Deşi aceste mecanisme sunt incomplet elucidate; este cert că restricţia proteică şi administrarea de IEC diminuă progresia unei boli renale spre IRCT.

2. Hipertrofia

Nefrectomia unilaterală produce **hipertrofie compensatorie** pe rinichiul controlateral. În primele luni după nefrectomie cresc valorile retenţiei azotate şi ale presiunii arteriale sistemice, având ca rezultat hiperfiltrarea per nefron restant. Reducerea aportului proteic şi administrarea de IEC previne hipertrofia compensatorie! Leziunile renale progresează mai rapid atunci când hipertensiunea intrarenală se „complică“ cu hipertrofia compensatorie.

3. Excreţia acidă şi producţia renală de amoniu

Reducerea RFG este compensată prin hiperproducţia de amoniu şi eliminarea excesivă per nefron de substanţe acide, ceea ce realizează un echilibru acido-bazic destul de instabil. Este dovedit că eliminarea excesivă de acizi per nefron produce leziuni tubulare, iar concentraţia crescută de amoniu din urină este egală cu cea din interstiţiu, unde amoniul activează complementul şi iniţiază un răspuns inflamator.

4. Calciul şi fosfaţii

În rinichii bolnavilor cu IRCT există depozite de fosfat de calciu, ceea ce sugerează că nefrocalcinoza ar contribui la progresia leziunilor renale. Hiperfosfatemia este

obişnuită în IRC, iar scăderea ei postterapeutic sau nutriţional diminuă progresia leziunilor renale. Antagoniştii de calciu reduc conţinutul de calciu din rinichi, având acelaşi efect protector ca şi măsurile hipofosfatemiante.

5. Colesterolul şi alte lipide

Dislipidemia - întâlnită de regulă în glomerulopatiile care evoluează cu sindrom nefrotic - poate produce leziuni ale capilarelor glomerulare, dar efectul terapiei hipolipemiante este discutabil.

6. Trombocitopatia

Leziunile vasculare activează trombocitele cu eliberarea de substanţe vasoactive şi citokine, leziunile fiind evidente în glomerulopatii. Teoretic, inhibarea activării/agregării plachetare permite prezervarea RFG, scade proteinuria şi reduce leziunile glomerulare, dar aceste fenomene nu sunt evidente în patologia umană. Terapia antiagregantă plachetară este inutilă în terapia trombocitopatiei din IRC.

7. Radicalii de oxigen

Pentru a reabsorbi sodiul, consumul de oxigen per nefron este crescut în IRC, ceea ce generează în exces radicali de oxigen care lezează capilarele glomerulare.

8. Proteinuria

Hiperfiltrarea glomerulară de proteine permite intrarea proteinelor în mezangiu, unde sunt captate şi metabolizate. Excesul de proteine ar avea rol sclerozant asupra glomerulilor. Scăderea proteinuriei prin administrarea de IEC ar explica efectul favorabil al acestor medicamente asupra leziunilor renale.

Există un nivel al reducerii populaţiei nefronice (ex. NFA < 30%) după care progresia spre IRCT este inevitabilă indiferent de etiologie. Deşi, teoretic, s-ar putea trăi cu 10% NFA, supraîncărcarea sarcinii acestor nefroni îi distruge definitiv.

IV. FIZIOPATOLOGIA IRC

Rinichiul are următoarele funcţii esenţiale pentru organism:

A. Menţinerea compoziţiei mediului intern (hidric, electrolitic, acidobazic).

B. Excreţia produşilor de degradare ai metabolismului celular şi substanţelor străine.

C. Reglarea presiunii arteriale sistemice.

D. Funcţia endocrină.

Modificarea compensatorie a acestor funcţii în IRC este următoarea:

A. MENŢINEREA COMPOZIŢIEI MEDIULUI INTERN

Mediul intern (extracelular) este sediul schimburilor între celule şi mediul extern; apa şi electroliţii absorbiţi digestiv sunt calitativ-cantitiv diferiţi de mediul intern care va lua/da din soluţia hidroelectrolitică absorbită substanţe necesare pentru a-şi menţine o constanţă a volumului şi solviţilor. Rinichiul elimină surplusul absorbit sau rezultat din schimburile celulă-mediu intern, pentru a menţine constantă compoziţia mediului intern.

1. APA. Apa şi electroliţii sunt într-o continuă schimbare cu mediul extern. Din totalul de circa 2000 ml apă aport/zi al unui adult normal, 85% se află în alimente sau derivă din metabolismul grăsimilor. Din circa 1200 mmoli de solviţi ingeraţi/zi, 40% sunt reprezentaţi de sare şi potasiu; 25-30% sunt reprezentaţi de ureea rezultată din metabolismul proteinelor (ureea este singurul solvit care difuzează liber prin membranele celulare şi are o concentraţie similară în toate fluidele organismului, cu excepţia medularei renale).

În IRCT este alterată capacitatea rinichiului de a excreta o urină concentrată sau diluată, ceea ce poate duce la apariţia hiper- sau hiponatremiei. Astfel, este afectat în mai mare măsură răspunsul la depleţia volemică sau privarea de apă, decât capacitatea de a excreta încărcătura de apă.

La un necesar de 800 mOsm care trebuie eliminaţi zilnic, pentru a obţine o osmolaritate de 800 mOsm/l de urină, diureza trebuie să fie de 1 litru. La o încărcătură de 1000 mOsm volumul obligatoriu de urină este de 0,5 l (rinichiul nu poate să elimine cei 1000 mOsm cu o cantitate mai mică de lichid). Incapacitatea concentrării urinei va duce la diureză mare (exemplu - 4 l/zi pentru a elimina cei 800 mOsm, dar cu o osmolaritate a urinei de 200 mOsm/l). Pierderile insensibile sunt de circa 1 l/zi.

2. NATRIUL - este cel mai abundent cation extracelular (90% din natriul total se află în compartimentul extracelular) şi asigură aproape în totalitate osmolaritatea lichidelor extracelulare. Modificările concentraţiei de natriu produc modificări secundare ale osmolarităţii şi ale volumului de apă în sectorul respectiv.

Balanţa Na este menţinută până când RFG scade cu cca. 90%. Reducerea RFG duce la creşterea EFNa ca urmare a scăderii reabsorbţiei tubulare a Na. Reabsorbţia tubulară de Na (normal se reabsorb 98-99% din Na filtrat glomerular) este modificată şi de acidoză care elimină Na^+ în locul H^+. Datorită disfuncţiei tubulare, pacienţii cu IRCT nu pot răspunde prompt la modificările mari acute sau/şi cronice ale aportului de Na. Astfel, un pacient cu IRCT care, în mod obişnuit, are o dietă hipersodată, va continua să excrete urinar o cantitate relativ mare de Na în condiţiile unei diete hiposodate. Ca urmare, rezultă pierderi urinare inadecvate de Na, depleţie sodică şi agravarea retenţiei azotate. Uneori, în nefropatii interstiţiale cu leziuni tubulare secundare, nefropatii cu afectare predominant tubulară, se produc pierderi importante de Na („nefritele care pierd sare"), ceea ce produce hipoosmolaritate extracelulară cu hiperhidratare intracelulară secundară şi hipovolemie, oligurie şi creşteri ale retenţiei azotate. Similar, pacienţii pot dezvolta depleţie volemică şi oligurie, cu agravarea retenţei azotate în condiţii de tratament diuretic agresiv, vărsături, febră, diaree, sângerări gastrointestinale.

Atâta vreme cât nu există HTA sau afecţiuni asociate care contraindică aportul de sare, alimentaţia în IRC este normosodată. Retenţia renală de Na este direct legată de nivelul diurezei. Orice eveniment care scade diureza (hipovolemia, insuficienţa cardiacă, tulburările circulatorii cu hipotensiune arterială, obstacole postrenale) produce retenţie de Na prin mecanism direct sau indirect (renină crescută, hiperaldosteronism).

Dezechilibrele hidrice însoţesc dezechilibrele Na iar modificările natremiei pot duce la modificări ale diurezei. De regulă nu apar modificări ale Na sanguin şi nici ale volemiei câtă vreme diureza este peste 500 ml/24 ore.

Creşterea concentraţiei unor substanţe existente în plasmă poate duce la modificări ale natremiei şi, secundar, ale diurezei; glicemia, ureea, manitolul în exces duc la creşterea osmolarităţii cu poliurie; înainte de a se instala poliuria, există hiponatremie.

- Nivelul natriurezei la un bolnav cu **hiponatremie** şi **hipovolemie** ne poate sugera afecţiunea cauzală:

Na urinar > 20 mEq/l
- diuretice în exces
- nefrită care pierde Na
- diureză osmotică (glucoză, uree, manitol, cetone)
- bicarbonaturia (alcaloză metabolică, acidoză tubulară renală)

Na urinar < 20 mEq/l
- pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree)
- „al treilea spaţiu" (arsuri, pancreatită acută, peritonită, traumatisme musculare)

• La un bolnav cu **hiponatremie** şi **edeme,** nivelul natriurezei sugerează:

Na urinar < 20 mEq/l	**Na urinar > 20 mEq/l**
- sindrom nefrotic	- IRA
- ciroză hepatică	- IRC
- insuficienţă cardiacă	

• La un bolnav cu **hiponatremie** şi **volemie normală,** afecţiunile probabile sunt: deficitul de glucorticoizi, hipotiroidismul, depleţie potasică severă, stress, medicaţie antidiuretică, secreţie inadecvată de ADH.

3. POTASIUL - este cationul principal intracelular.

Există 3 mecanisme esenţiale de menţinere a kalemiei la valoarea normală de 3,5-4,5 mEq/l:

• Captarea sau pierderea de K din celule este dependentă de gradientul transmembranar. ATP-aza Na^+/K^+ care este responsabilă de captarea activă a K de către celule, este modelată de pH, concentraţia de bicarbonat extracelular, factori hormonali. Alcaloza metabolică, aldosteronul, catecolaminele, insulina stimulează depunerea K în ţesuturi. Acidoza, hipoxia, hiperhidratarea celulară, distrugerile tisulare cresc K din mediul extracelular.

• Secreţia colonică de K joacă un rol important în homeostazia K total al organismului, pe măsură ce funcţia renală se deteriorează (un sindrom diareic acut poate diminua hiperkalemia unui renal cronic!).

• Mecanismele renale sunt esenţiale. Stimularea reabsorbţiei sau secreţiei tubulare a K de către tubi menţine balanţa potasică. În mod normal, excreţia renală de K este conservată până în stadiile finale ale IRC, dar poate fi limitată de oligurie sau reducerea marcată a RFG. IRC evoluează cu secreţie tubulară crescută de K, aldosteronul fiind puţin implicat în acest fenomen.

Kaliureza crescută în IRC se poate întâlni în următoarele situaţii:
- nefrite interstiţiale cu alterare secundară tubulară („nefrite care pierd K“);
- nefropatii tubulare primitive;
- poliuria din faza compensată a IRC;
- poliuria după ridicarea unui obstacol;
- folosirea salureticelor în doză mare.

Kaliureza scăzută nu apare decât într-o situaţie: oliguria. Aceasta are, de regulă, cauză extrarenală. Diureticele care „economisesc“ potasiul, teoretic contraindicate în IRC, au efect minor asupra kaliurezei.

Ca o concluzie privind corelaţia destul de precisă dintre nivelul diurezei şi nivelul kalemiei:

- oliguria evoluează cu hiperkalemie indiferent de etiologie (atenţie la hipovolemia cu IRA funcţională adăugată IRC sau cauzată de IRC prin vărsături etc.);
- poliuria expune la riscul hipokalemiei mai ales când se instalează brusc sau după o perioadă de oligurie.

• **Hiperkalemia** evoluează clinic cu bradicardie, aritmii, hipotensiune arterială, parestezii, confuzie mintală. Pe ECG unda T cu voltaj crescut, amplă, ascuţită, simetrică, interval PR alungit, complex QRS lărgit, unde P cu amplitudine scăzută, unda S profundă cu aspect de bloc de ramură, fibrilaţie ventriculară cu stop cardiac în sistolă.

• **Hipokalemia** produce astenie cu hipotonie musculară până la paralizii flasce, diminuarea-abolirea reflexelor osteotendinoase, ileus paralitic, hipotensiune, aritmii, stop cardiac în diastolă. Pe ECG aplatizarea segmentului ST şi a undei T, apariţia undei U.

4. CALCIUL

În porţiunea proximală a intestinului subţire se absoarbe cca. 40% din Ca ingerat, în funcţie de concentraţia plasmatică a $1,25(OH)2D_3$ (flux activ), iar în porţiunea distală a intestinului subţire se excretă sau se absoarbe 20% din Ca din dietă în funcţie de diferenţa concentraţiei calciului ionizat între lumenul digestiv şi plasmă. (flux pasiv). Aportul alimentar crescut de calciu produce hipercalcemie, care scade direct producţia renală de $1,25(OH)2D_3$ şi indirect prin inhibarea PTH care stimulează secreţia de $1,25(OH)2D_3$. Mişcările zilnice între os (ca depozit esenţial) şi lichidul extracelular sunt realizate de cca. 30% din Ca ingerat. În aceste migrări ale calciului sunt implicaţi:

- PTH; calcitonina;
- vitamina D;
- fosfatemia;
- echilibrul acidobazic.

a. PTH - creşte osteoliza osteocitară şi participă la reglarea calcemiei, crescând debitul calcic din os spre lichidul extracelular. În IRC există hipocalcemie (< 3,5mEq/l) şi hipocalciurie (< 100mg/24h).

• **Hipocalcemia** este un stimul pentru secreţia de PTH ducând la apariţia hiperparatiroidismului secundar. Hiperparatiroidismul stimulează predominant resorbţia şi liza osoasă ducând la distrucţie osoasă progresivă. La bolnavii cu IRC care evoluează de mai mulţi ani şi mai ales la hemodializaţii cronici se poate ajunge la o hiperplazie paratiroidiană în care secreţia crescută de PTH nu mai este corelată cu nivelul calcemiei (hiperparatiroidism terţiar).

• **Hipocalciuria** se datorează creşterii reabsorbţiei Ca la nivelul ansei Henle şi a tubului contort distal.

• Excepţii de la regula „IRC = hipocalcemie + hipocalciurie“ sunt:

- hiperparatiroidismul;
- intoxicaţia cu vitamina D;
- sarcoidoza;
- mielom multiplu;
- alcaloza hipercalcemică;
- neoplasme cu metastaze osoase.

• **Hipervolemia** scade reabsorbţia Ca, **hipovolemia** creşte reabsorbţia Ca.

• Acidoza metabolică diminuă reabsorbţia calciu-sodiu dependentă în ramul ascendent al ansei Henle.

• Tiazidicele şi antialdosteronicele stimulează reabsorbţia Ca în tubul contort distal şi tubul colector.

b. Vitamina D activată - $1,25(OH)_2D_3$ acţionează sinergic cu PTH pentru reabsorbţia Ca în ramul ascendent al ansei Henle şi tubul contort distal. Are rol în formarea osoasă şi în reînnoirea unităţilor osoase, stimulând direct activitatea osteoblastelor şi, indirect, crescând absorbţia intestinală de Ca şi P necesare mineralizării. Lipsa vitaminei D_3 active prin reducerea parenchimului renal este cauza esenţială a hipocalcemiei din IRC, mecanismul fiind scăderea absorbţiei intestinale.

c. Calcitonina - inhibă resorbţia osoasă prin receptori specifici aflaţi pe osteoclaste. Are efect rapid, dar tranzitoriu. Din cauza acidozei metabolice, bolnavii cu IRC nu au, de regulă, manifestări spasmofilice deoarece fracţiunea ionizată a Ca rămâne normală. Raportul ionic de care depinde excitabilitatea musculară $Na^+K^+OH^-/Ca^{++}Mg^{++}H^+$ rămâne nemodificat. Crizele de tetanie se pot produce în cazul încercării brutale de a reduce acidoza metabolică prin substanţe alcaline, mai ales în administrare parenterală. Hipocalcemia este compensată prin creşterea concentraţiei de H^+ şi de Mg^{++}.

d. Hipermagnezemia - este constantă în IRC avansată. Corectarea brutală a acidozei duce la apariţia de crize epileptice care sunt corelate cu nivelul magnezemiei.

e. Hiperfosfatemia din IRC evoluează paralel cu diminuarea filtratului glomerular sub 30ml/min. Absenţa vitaminei D activate creşte absorbţia intestinală de fosfaţi.

Hiperfosfatemia şi hipocalcemia sunt stimulii secreţiei de PTH, având ca efect osteodistrofia renală din IRC.

5. Clorul - urmează, de regulă, Na. Când apare hipercloremie cu natremie normală, cauza este extrarenală. Hipercloremia apare în IRC, de obicei, datorită tulburărilor sintezei bicarbonaţilor, evoluând cu acidoză sistemică şi urini alcaline sau neutre.

6. Echilibrul acidobazic

Acidoza metabolică din IRC, care poate fi acidoză metabolică compensată (pH sanguin 7,35-7,42) sau decompensată (pH sanguin < 7,35), se produce datorită modificărilor următoare:

- excreţia urinară de aciditate titrabilă este normală sau puţin scăzută;
- excreţia de amoniac este redusă la mai mult de jumătate (aceasta este explicaţia defectului de acidifiere urinară, în pofida acidozei plasmatice);
- există o scădere a pragului de reabsorbţie a bicarbonaţilor (uremicii au bicarbonaturie semnificativă cu bicarbonatemie normală).

Acidemia duce la o balanţă negativă a Ca şi, ca urmare, la agravarea osteodistrofiei renale.

B. FUNCŢIA DE EXCREŢIE A PRODUŞILOR DE DEGRADARE AI METABOLISMULUI CELULAR ŞI A SUBSTANŢELOR STRĂINE

Rinichiul elimină substanţe rezultate în urma catabolismului: ureea provenind din metabolismul proteinelor; acidul uric din metabolismul purinelor; creatinina din creatina musculară; bilirubina şi alţi produşi finali din catabolismul hemoglobinei; substanţe acide; metaboliţi ai hormonilor. Substanţele, mai mult sau mai puţin toxice, introduse accidental sau în scop terapeutic în organism, sunt eliminate de regulă renal şi/sau hepatic. În IRC această funcţie este deteriorată paralel cu reducerea numărului de NFA. Pentru substanţele străine (mai ales medicamente) există tabele care indică doza şi orarul administrării în funcţie de severitatea IRC. În cele ce urmează ne vom referi (la ceea ce este definit ca „sindrom de retenţie azotată") la acele substanţe toxice endogene pe care rinichiul le elimină cu dificultate din cauza reducerii masei de NFA.

1. Ureea

Asupra ureogenezei se poartă încă discuţii; este cert că îşi are sediul în ficat.

După ingestia a 3 g proteine, în urma catabolismului, se produce 1 g uree. Un regim alimentar cu 60-120 g proteine/zi produce 20-40 g uree care este eliminată urinar în 24 h. Ureea este filtrată liber glomerular. Excreţia trebuie să fie egală cu producţia. În urina finală se va elimina 30-50% din ureea filtrată. Concentraţia plasmatică a ureei depinde

de producţie, filtrat glomerular, debit urinar. Aportul proteic crescut produce uremie crescută. Insuficienţa hepatică scade uremia (atenţie la cifrele joase ale ureei în insuficienţa renală asociată cu insuficienţă hepatică).

Scăderea filtratului glomerular reduce iniţial excreţia, ceea ce creşte uremia până când debitul de uree filtrată este suficient pentru ca excreţia sa să fie egală cu producţia. Excreţia de uree rămâne neschimbată pe un număr redus de NFA cu preţul creşterii concentraţiei sale plasmatice.

La un debit urinar mare, reabsorbţia ureei în părţile distale ale nefronului este redusă, eliminându-se peste 60% din ureea filtrată glomerular, motiv pentru care, la efectuarea clearance-ului de uree este obligatorie o diureză peste 2 ml/minut. Scăderea diurezei sub 1ml/min scade şi secreţia ureei la mai puţin de 30% din cea filtrată glomerular. Variaţiile aportului protidic şi ale debitului urinar se însoţesc de variaţii ale concentraţiei sanguine. Nivelul uremiei nu poate fi utilizat ca indicator al debitului de filtrare glomerulară. Termenul de „uremie" pentru IRC în general sau chiar pentru IRC în stadiul final este incorect; uremie au şi indivizii sănătoşi.

Dintre substanţele care sunt reţinute în organism datorită reducerii numărului de NFA, ureea este cea mai puţin toxică. La valori peste 500 mg%, ureea este responsabilă doar de greaţă şi hipotermie (explicată prin tulburarea transportului activ al Na prin membrana celulară). Un individ normal care ingeră uree nu are alte simptome la acest nivel al uremiei. Animalele de experienţă mor la valori ale uremiei mai mari de 1300 mg%. Este greu de apreciat în ce măsură ureea, alte toxine sau tulburările hidroelectrolitice şi acidobazice sunt responsabile de tabloul clinic al IRC. Mijloacele actuale de epurare extrarenală au dovedit că valori constante ale ureei între 200-300 mg% permit supravieţuiri de peste 20 ani. Bolnavii vârstnici suportă mai greu valori crescute ale uremiei; de fapt suportă mai greu dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice ce au produs sau însoţesc uremia.

Producţia crescută de uree (ex: hipercatabolismul dintr-o afecţiune acută bronhopulmonară) şi scăderea debitului urinar pot produce creşteri ale uremiei care, asociate diselectrolitemiilor, agravează tabloul clinic din IRC. La un bolnav cu IRC bine hidratat, o uremie de 500 mg% şi creatininemie de 2 mg% sugerează hipercatabolismul proteic; o uree sanguină de 100 mg% la o creatininemie de 8 mg% sugerează o hiperhidratare a bolnavului cu poliurie importantă, deci un bolnav la care tentativele terapeutice sunt epuizate, nu pot îmbunătăţi mai mult starea funcţională renală de fond.

Dozarea ureei urinare ne oferă date semnificative asupra filtratului glomerular, a stării de hidratare a bolnavului, dar şi a capacităţii funcţionale a tubilor. După nivelul ureei urinare se apreciază cantitatea de proteine care poate fi recomandată bolnavului în 24 ore. La o uree urinară de 15 g/24 h, raţia de proteine va fi de 45 g/24 h (3 x 15 g).

2. Toxinele uremice

Anglosaxonii dozează în locul ureei, azotul total neproteic care este format, în proporţii egale, din uree şi azot rezidual. Dintre **toxine uremice** fac parte:

- ureea;
- poliaminele;
- guanidinele;
- moleculele cu greutate mijlocie;
- PTH.

Sub numele de **„pseudotoxine uremice“** sunt incluse: creatinina; produşii metabolismului acizilor nucleici (acid uric, nucleotide, derivaţi de piridină); aminoacizi şi dipeptide; amine alifatice; indoli; fenoli; derivaţi carbohidraţi (mioinozitol, manitol, sorbitol, aldoze, aldonolactone); acidul oxalic; acizi organici (succinic, adipic, pimelic etc.); polipeptide; proteine (beta 2-microglobulina, lizozim-proteaze, ribonucleaze).

Discuţiile asupra rolului toxic al uneia sau alteia din aceste substanţe continuă; ele au început după ce s-a dovedit că bolnavii care făceau hemodializă de mai mulţi ani prezentau fenomene de polinevrită, iar cei ce făceau dializă peritoneală nu prezentau această complicaţie a „uremiei depăşite“. Creşterea numărului de ore de hemodializă efectuate săptămânal sau folosirea unei membrane de dializă cu porozitate mai mare au fost două „artificii tehnice“ care au dus la apariţia polinevritei uremice, ceea ce a sugerat teoria toxinelor cu greutate moleculară medie (ureea având G=60, creatinina=113; moleculele mijlocii au fost etichetate cele cu G=300 - 2000 daltoni).

3. Acidul uric

Acidul uric este produsul final de degradare a purinelor. Forma circulantă (98%) este uratul de sodiu deoarece pK-ul acidului uric este de 5,75. O treime este excretat biliar şi intestinal după uricoliza produsă de bacteriile din colon iar 2/3 sunt eliminate urinar. Opt la sută se elimină şi 92% este reabsorbit tubular. Uricemia (uratemia) depinde de: producţie (mai ales în hemopatii, aport crescut de purine); debitul FG (diminuarea FG scade uricozuria, urmează hiperuricemie, apoi creştere a uricozuriei - asemănător modificărilor uremiei); scăderea volemiei creşte reabsorbţia tubulară de urat urmată de hiperuricemie care creşte uricozuria. Creşterea volemiei scade reabsorbţia tubulară, cu uricozurie crescută.

4. Creatinina

Produs al degradării neenzimatice a creatinei şi fosfatcreatinei din muşchi, reprezintă elementul esenţial în IRC pentru determinarea numărului de NFA, a gradului de severitate al IRC, a mărimii filtratului glomerular.

Este liber filtrată, suferind un proces moderat de secreţie tubulară chiar la individul normal. Teoretic, excreţia de creatinină este egală cu producţia, fără a depinde de conţinutul în proteine al regimului dietetic. Cu toate acestea, nivelul creatininei scade cu până la 15% când dieta nu conţine creatină. Vârstnicii au o creatininurie mai mică probabil datorită reducerii masei musculare, dar şi a filtratului glomerular. Creatininuria începe să scadă semnificativ când creatininemia depăşeşte 6 mg%. Uneori scăderea masei musculare, dieta săracă pot justifica în această situaţie diminuarea creatininuriei.

Scăderea creatininuriei în IRC duce la un proces de degradare extrarenală a creatininei. Acest proces de degradare extrarenală a creatininei apare doar la o creatininemie care depăşeşte 6 mg% şi nu a fost observat la indivizii normali. Unul dintre factorii care degradează creatinina este flora intestinală; creatinina poate fi reciclată în creatină. Procesul de degradare a creatininei face imposibilă o corelaţie între nivelul masei musculare şi creatininemia la uremicii cronici. În acelaşi timp, o scădere semnificativă a creatininemiei la un dializat cronic nu poate fi considerată un semn de dializă hipercorectă, ci rezultat al degradării masei musculare. În plus, la renalul cronic, fracţia secretată de tubul contort proximal creşte mult; nivelul creatininemiei nu mai poate fi folosit ca indicator al nivelului filtratului glomerular. În IRC, pentru o determinare corectă a FG se foloseşte inulina (polimer al fructozei) care este ultrafiltrabilă ca ureea şi creatinina, dar nu este reabsorbită ca ureea şi nici secretată ca creatinina.

C. FUNCŢIA DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE

Rinichiul controlează volumul plasmatic şi volumul extracelular, ajustând excreţia de sodiu la aport. Presiunea arterială este dependentă de: forţa de contracţie a ventriculului stâng, elasticitatea vaselor mari şi rezistenţa periferică.

1. Forţa de contracţie a ventriculului stâng

Pentru a discuta despre forţa de contracţie a ventriculului stâng (VS), trebuie să amintim că aceste trei elemente care „produc" presiunea arterială se referă la o anumită volemie. Fracţia de ejecţie a VS este singura „volum dependentă". Creşterea volemiei pentru un VS normal duce la creşterea presiunii arteriale. Aceasta este cea mai frecventă cauză (90%) a HTA la bolnavii cu IRC. În stadiile incipiente ale IRC, bilanţul hidrosodat pozitiv produce HTA doar în cazul unui regim hipersodat sau al acutizării afecţiunii cauzale (de regulă o glomerulopatie cu oligurie). Pe măsură ce numărul NFA scade, incapacitatea rinichiului de a elimina sodiul şi apa este evidentă. HTA volum-dependentă este regula în IRC decompensată (70-80% din bolnavi).

Forţa de contracţie a VS scade în IRC prin mecanisme diverse la care concură toxinele uremice, pseudotoxinele uremice, anemia, calcificările miocardice şi vasculare etc.

2. Elasticitatea vaselor mari

Elasticitatea vaselor mari este cu siguranţă diminuată la vârstnici. Procesul de „ateromatoză accelerată" este mai evident la bolnavii cu IRC a căror afecţiune iniţială a evoluat lent, mai mulţi ani, chiar decenii până la producerea sclerozei renale.

3. Rezistenţa periferică

Rezistenţa periferică este crescută prin hipersecreţie de renină, având drept rezultat o HTA cu valori mari, cu răspuns adesea nesemnificativ la diminuarea volemiei prin hemodializă. Terapia antihipertensivă dă rezultate modeste la doze apropiate de cele toxice. Această HTA renin-dependentă este întâlnită la 10% din bolnavii uremici hipertensivi. De obicei apare în stadiile precoce ale IRC şi evoluează malign, impunând nefrectomia bilaterală (normalizare a valorilor TA la 90% din bolnavi) şi supravieţuirea bolnavului prin mijloace de epurare extrarenală sau transplant.

D. FUNCŢIA ENDOCRINĂ

Rinichiul produce:

1. Metabolitul activ al vitaminei D = $1,25(OH)2D_3$ (hormon care controlează absorbţia digestivă a calciului şi modularea metabolismului osos);

2. Eritropoietină - glicoproteină care reglează eritropoieza.

3. Renină.

E. RĂSUNETUL METABOLIC AL IRC

1. Metabolismul glucidelor

Intoleranţa la glucide este prezentă la mai mult de jumătate din pacienţii cu IRC. Este caracterizată prin scăderea toleranţei la glucide, hiperinsulinemie, hiperglucagonemie. Alterarea răspunsului tisular la aceşti hormoni, corelată cu nivelul lor sanguin crescut, explică de ce aceşti bolnavi fac hipo sau hiperglicemii mai uşor decât indivizii normali.

a. Insulina

În IRC se întâlnesc valori crescute ale insulinemiei, peptidului C şi proinsulinei prin:

- reducerea excreţiei renale de insulină;
- scăderea clearance-ului metabolic al insulinei;
- activarea celulelor beta pancreatice.

La testul hiperglicemiei provocate se observă o hiperinsulinemie persistentă după cele 2 ore. Rezistenţa periferică la insulină este demonstrată de rapida normalizare a glicemiei, ca şi de diminuarea răspunsului hipoglicemic la administrarea de insulină. Toxinele uremice acţionează pe receptorii celulari ai insulinei, scăzându-i acţiunea periferică.

b. Glucagonul

Nivelul sanguin este crescut prin reducerea degradării renale, ceea ce contribuie la apariţia intoleranţei la glucoză în uremie.

2. Metabolismul protidic

În IRC scade toleranţa pentru proteine. Aparent se poate menţine un echilibru azotat cu o cantitate mai mică de 20 g proteine care conţin aminoacizi esenţiali. Această aparenţă se datorează ameliorării stării generale a bolnavului prin diminuarea intoxicaţiei uremice cu preţul pierderii masei musculare, a steatozei hepatice, a modificărilor calitative şi cantitative enzimatice şi hormonale, ceea ce are ca rezultat degradarea biologică ireversibilă după 6 luni - 2 ani de menţinere a unui aport proteic redus. IRC evoluează cu tulburări ale conţinutului intracelular de aminoacizi şi cu scăderea albuminei şi a altor proteine serice.

3. Tulburările metabolismului lipidic

IRC evoluează cu hipertrigliceridemie, creşterea VLDL-TG, VLDL-colesterol şi scăderea HDL-colesterol. Nu există o corelaţie între severitatea IRC, boala cauzală, vârsta, sexul bolnavului şi alterările metabolismului lipidic, dar ele pot fi o explicaţie - alături de depozitele calcice - pentru ateromatoza exagerată a bolnavilor cu IRC. Ca o particularitate, menţionăm că relaţia „ateroscleroză - fumat", atât de discutată la indivizii normali, este extrem de evidentă la renalii cronici. Cauzele hiperlipoproteinemiei din IRC sunt incomplet elucidate.

V. RĂSUNETUL VISCERAL AL IRC

A. TUBUL DIGESTIV ÎN IRC

1. Cavitatea bucală, faringe, esofag

Halenă uremică, gust metalic, jenă în masticaţie şi deglutiţie; limba cu depozite brun negricioase şi margini franjurate (limba prăjită, limba de papagal); posibile ulceraţii, stomatită, parotidită (prin suprainfecţie bacteriană). Infecţiile esofagului (rare) au etiologie virală sau fungică şi apar mai des la bolnavii supuşi tratamentului imunodepresor.

2. Stomac şi duoden

Gastroduodenita hemoragică este frecventă în predializă şi se datoreşte retrodifuziei ureei şi refluxului biliar.

Tulburările de motilitate (inclusiv gastropareza) se datoresc neuropatiei uremice explicând anorexia, greaţa, vărsăturile. **Hipoclorhidria** (frecventă în predializă) este secundară atrofiei mucoasei gastrice şi formării de amoniu în urma retrodifuziei de uree.

În predializă, nişa gastrică se evidenţiază radiologic cu o incidenţă identică celei din populaţia obişnuită. Inhibitorii H_2 se administrează de rutină în prezenţa unui sindrom ulceros, chiar dacă ulcerul nu este evidenţiat radiologic sau endoscopic. Biopsia de mucoasă gastrică poate pune în evidenţă amiloid (corelat cu creşterea β_2 microglobulinei).

Leziunile angiodisplazice frecvente explică hemoragiile gastro-intestinale. Sângerările sunt mai frecvente la cei ce iau AINS, cortizon, la dializaţi. La individul normal pierderile sanguine nu depăşesc 1ml/zi; uremicul cronic pierde >10 ml/zi.

3. Intestinul subţire

Prezintă: edem, hemoragie, ulceraţii având ca expresie clinică balonarea, sângerările, ileusul paralitic. Nu se constată tulburări de echipament enzimatic sau de malabsorbţie (test la D - xiloză normal). Modificările dispar după administrare de vitamina D activă. În funcţie de nefropatia de fond, se pot produce manifestări de **angor abdominal. „Peritonita" uremicului** se corelează cu neuropatia uremică. **Amiloidoza** poate fi responsabilă de melenă, diaree.

4. Intestinul gros

Modificări pseudomembranoase şi ulcerative (colita uremică). Tulburările de tranzit sunt, de regulă, secundare administrării de fier, antiacide sau creşterii peptidului inhibitor intestinal. Sângerările posibile (dar rare) sunt secundare leziunilor de **angiodisplazie** care cresc ca frecvenţă cu vârsta în dializă. Administrarea de estrogen şi progesteron scade riscul acestor sângerări.

Diverticuloza este prezentă la peste 80% dintre bolnavii cu polichistoză renală şi se poate complica cu diverticulită, abcese, perforaţie a colonului.

5. Ficatul

Disfuncţionalitatea hepatică este corelată cu hepatita virală, hipervolemia, toxicitatea medicamentoasă, hipoxia, tulburările metabolice, pierderile de aminoacizi şi vitamine prin dializor. Ficatul uremic este mult mai sensibil la drogurile hepatotoxice şi depozitează fier, aluminiu, silicon. **Sideroza hepatică** se datoreşte transfuziilor repetate şi terapiei marţiale excesive. **Captarea hepatică a glucozei** este redusă datorită rezistenţei la insulină a hepatocitelor; gluconeogeneza hepatică este crescută; glicoliza este scăzută. Scăderea sintezei proteice - mai ales de albumine - dispare după iniţierea HD. Producţia hepatică de TGL şi LDL este crescută. Frecvent, hepatita virală acută are o evoluţie anicterică, subclinică.

6. Pancreasul exocrin

HPTH determină hipercalcemie, rezultatul fiind accelerarea conversiei tripsinogenului în tripsină, cu autodigestia pancreasului. Hepatita virală - frecventă - poate produce pancreatită. Amilazemia moderat crescută este secundară scăderii filtrării şi degradării tubulare a amilazei (G = 50 000); nu depăşeşte (secundar uremiei) de 3 ori valoarea normală. Lipaza are acelaşi comportament. Se preferă raportul amilază sau lipază/Cl creatinină pentru a pune diagnosticul de pancreatită. IRC terminală prezintă un grad variabil de insuficienţă pancreatică secundară hiperPTH, amiloidozei, acidozei cronice, glucagonului crescut, somatostatinei crescute.

7. Ascite nefrogene

Diagnostic de excludere: datorate hipervolemiei, hipertensiunii portale în BPR, hipoproteinemiei.

B. MODIFICĂRI CUTANATE ÎN IRC

1. Xerosis

Uscăciunea tegumentelor este regulă în IRC şi se datorează tulburărilor de keratinizare prin defect de inducere a descuamării, la care contribuie HPTH. Este certă disfuncţia glandelor sudoripare şi defectul de metabolizare a vitaminei A, deoarece proteina fixatoare de retinol este crescută, ca şi concentraţia sanguină de vitamina A. Se adaugă deficitul receptorilor cutanaţi pentru vitamina A şi deficitul de pătrundere în celulă al acesteia. Pielea scalpului este deseori sediul unei descuamări psoriazice. Xerosis-ul precede dializa şi nu dispare după iniţierea dializei.

2. Pruritul

Apare la mai mult de jumătate din uremici. La mulţi bolnavi este un prurit sine materia. Nu există leziuni cutanate. Cauza este **hiperparatiroidismul** cu depunerea de calciu, P, Mg în piele. Paratiroidectomia duce la dispariţia pruritului. Drept cauze ale acestui prurit sine materia mai sunt luate în discuţie hipervitaminoza A, nevrita uremică, proliferarea mastocitelor, hiperserotoninemia şi hiperhistaminemia dializaţilor.

Alteori pruritul apare pe fondul unor leziuni cutanate - keratoza foliculară, onicodistrofia, hiperkeratoza plantară, chiciura uremicilor (cristale de uree care apar, de regulă, la cei ce au uremie peste 500 mg%), uremide (depozite subcutanate din calciu). Leziunile de grataj însoţesc pruritul şi îl accentuează. Suprainfecţia şi lichenificarea acestor leziuni este frecventă. Efect terapeutic cert au paratiroidectomia subtotală şi lidocaina i.v. (efectul este evident doar pe durata perfuziei).

3. Anormalităţi pigmentare

Coloraţia cenuşiu-murdară a tegumentelor se datoreşte acumulării de urocromi şi carotenoizi într-o piele palidă datorită anemiei. Această tentă pseudoaddisoniană este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu IRC de cursă lungă (exemplu: în nefropatiile interstiţiale) şi mai puţin în glomerulopatiile cronice, a căror evoluţie spre IRC este mai rapidă.

4. Fanere

- Pierderea părului de pe antebraţe, picioare, rareori alopecie. Părul este subţire, uscat, strălucitor; uneori decolorare.
- Unghiile pot prezenta benzi duble albe transversale (striurile Muercke) sau o singură linie trasversală (linii Mees), hemoragii subunghiale. Caracteristică pentru IRC este unghia „jumătate-jumătate", care are o coloraţie roşie-roz-brună a porţiunii distale a patului unghial, net demarcată de restul patului unghial.
- Necroza pielii se produce prin deficit de proteine anticoagulante, activare repetitivă a complementului, expunere la endotoxine, HPTH cu calcificări vasculare şi leziuni vasculare.

C. COMPLICAŢII PULMONARE ALE UREMIEI: plămânii încearcă să compenseze deficitul renal de eliminare a excesului de ioni de H^+ la un bolnav tarat imun, deseori malnutrit.

1. Plămânul uremic

Termen utilizat iniţial de radiologi pentru a defini creşterea densităţii perihilare şi interstiţiale pulmonare; este rezultatul participării cardiace şi pulmonare, în proporţii variabile, la producerea edemului pulmonar cronic. Pe lângă fenomenele de IVS şi fibroză pulmonară se adaugă tendinţa permanentă de extravazare capilară datorită hiperosmolarităţii din capilarele pulmonare (care conţin un fluid alveolar bogat în proteine), pereţilor alveolari edemaţiaţi, ectaziei limfatice, distrugerii pneumocitelor. Uneori - în sindromul nefrotic - pe lângă creşterea presiunii hidrostatice, se adaugă scăderea presiunii oncotice. Uremia nu creşte per se permeabilitatea capilarelor.

2. Pneumonita uremică

Este forma severă a edemului pulmonar cronic uremic, produsă prin membrane hialine bogate în fibrină, însoţită de hemoragii intraalveolare. Este deseori confundată cu pneumonia bacteriană sau cu bronhopneumonia.

3. Pleurita (pleurezia) uremică

Incidenţă 20%. Diagnostic de excludere. Are clinica oricărei pleurite; lipseşte durerea! Lichidul nu are leucocite, glucoza este normală, pH-ul este peste 7,3, culturi sterile.

4. Modificări cronice

Fibroză interstiţială şi pleurală, arteriolosclerozăpulmonară, trombembolism, calcificări - îngroşare a membranei bazale alveolocapilare, cu fragmentări segmentare.

5. Infecţii

Cauze - scăderea imunităţii mediate celular, supresia producerii de anticorpi, limfocitopenia periferică.

D. COMPLICAŢIILE CARDIOVASCULARE ÎN UREMIE

Reprezintă cauza majoră de deces. Factorii care contribuie la morbiditatea şi mortalitatea crescută prin boli cardiovasculare sunt:

- HTA, primară sau secundară, care participă la progresia ATS prin tulburări ale metabolismului lipidic;
- Anemia - prin DC crescut;
- Retenţia hidrosalină cronică;
- Pericardita, endocardita;
- Tulburările de metabolism lipidic şi glucidic - prin accelerarea ATS;
- HPTH secundar - prin creşterea raportului Ca/P - cu calcificări vasculare şi cardiace;

Hemodializa aduce factori suplimentari care agravează evoluţia cardiovasculară (vezi complicaţiile HD)..

1. Pericardita

a. Incidenţă

- înainte de iniţierea dializei: 15- 40% (a scăzut în ultimii ani datorită iniţierii precoce a dializei);

b. Anatomie patologică

(1) pericardita acută: exsudat fibrinos; îngroşarea foiţelor pericardului; exsudat seros/ serosanguinolent/hemoragic.

(2) pericardita subacută constrictivă: inflamaţie activă; formarea de fibrină; vascularizaţia foiţelor pericardului; fibroză.

(3) pericardita cronică - fibroză şi aderenţe între cele 2 foiţe ale pericardului.

b. Etiologie - apare secundar anomaliilor biochimice din uremie; iniţierea dializei duce la vindecarea pericarditei

c. Complicaţii

(1) acute: tamponada pericardică (prin acumulare rapidă de lichid intrapericardic) (rară în predializă) - urgenţă vitală. Clinic şi paraclinic: semne de IC dreaptă rapid dezvoltate, cardiomegalie fără stază pulmonară, puls paradoxal, modificări tipice ecocardiografice; aritmii cardiace, în special supraventriculare ; miocardită acută de însoţire.

(2) cronice - pericardita cronică constrictivă.

2. Disfuncţie ventriculară stângă

a. Etiologie

Factorii care contribuie la disfuncţia miocardică: anemia severă; supraîncărcarea volemică (HTA volum dependentă); HPTH secundar - calcificări miocardice şi ale sistemului de conducere, producând ischemie miocardică, aritmii, blocuri; pericardita prin efectul restrictiv cu/fără miocardită de involuţie; tulburări hidroelectrolitice care produc aritmii cardiace; alterările metabolismului lipidic şi glucidic, care produc ATS şi, în final, BCI. Uremia are efect depresor cardiac (prin toxinele uremice: molecule medii, fenoli, microelemente, PTH).

b. Tratament

(1) Control adecvat al volumului extracelular prin dietă hiposodată, diuretice de ansă. Hemodializa are un efect benefic asupra funcţiei ventriculului stîng.

(2) Controlul HTA prin: reducerea volumului extracelular; medicaţie antihipertensivă; nefrectomie bilaterală (în cazurile refractare).

(3) Corecţia anemiei.

(4) Corecţia debitului cardiac crescut: reducerea sau închiderea fistulei, cînd este cazul.

(5) Tratamentul HPTH secundar (chelatori de fosfaţi sau paratiroidectomie).

(6) Tonicardicele digitalice au indicaţie redusă: IVS + aritmii supraventriculare sau cînd simptomatologia de ICC persistă, în ciuda corecţiei celorlalţi factori. Doza de întreţinere fiind 0,125 mg la 2 zile (eventual monitorizarea digoxemiei). Prazosinul, hidralazina pot reduce postsarcina, cu efecte benefice în ICC.

E. TULBURĂRI NEUROLOGICE ŞI PSIHICE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

1. Cerebrale

a. Encefalopatia uremică - sindrom nespecific de tulburare a funcţiei psihomotorii, conştienţei, vorbirii, percepţiei, memoriei, emoţiei. Clinic este asemănătoare altor encefalopatii toxice sau metabolice; tabloul clinic poate fi modificat de prezenţa acidozei, hipoxiei, hipo sau hiperosmolarităţii etc.

b. Clinic

Manifestările clinice sunt nespecifice, variind de la tulburări uşoare de vorbire şi tremor până la comă şi moarte. Clinica nu se corelează cu tulburările biochimice sau gradul uremiei, ci cu rapiditatea instalării insuficienţei renale. Simptomatologia diminuă mult prin dializă şi dispare după transplant.

- **iniţial:** tulburări ale funcţiei mentale, iritabilitate, dificultăţi de concentrare, oboseală, insomnie, apatie; iniţial sunt episodice, ulterior continue.
- pe măsura agravării uremiei, primele simptome se agravează şi apar altele noi:

- dizartrie;
- flapping tremor. **EMG** indică absenţa periodică a activităţii musculare a flexorilor şi extensorilor urmată de contracţie compensatorie a extensorilor. **EEG:** modificări nespecifice;
- mioclonii, în special la nivelul feţei şi membrelor superioare, precedate de obicei de fasciculaţii musculare (apar în stadiul de stupor sau comă ale uremiei).

Toate aceste manifestări sunt secundare iritabilităţii corticale rezultate din modificările metabolice.

- tetanie, spasm carpopedal, semn Trousseau prezent (se datorează descărcărilor anormale ale nervilor periferici şi pot să nu răspundă la terapie cu Ca);
- altele: mişcări greoaie, mers instabil, dificultăţi ale mişcărilor fine;
- tonusul muscular este crescut, în special pe extensori şi poate da aspectul de decerebrare cu extensia membrelor inferioare şi flexia membrelor superioare;
- slăbiciune musculară difuză, uneori hemipareză;
- modificări datorită tulburărilor hidroelectrolitice: hiperkalemia poate produce cvadripareză flască asemănătoare neuropatiei periferice acute.

- **tardiv:** convulsii - pot avea diverse cauze: uremia per se, sindromul de dezechilibru de dializă, encefalopatia hipertensivă;

- tulburări de percepţie, dezorientare, confuzie, agitaţie, delir, halucinaţii, uneori tulburări paranoide;

- stupor urmat de comă şi moarte.

Modificările EEG apar datorită alterării metabolismului aminoacizilor care dereglează balanţa neurotransmiţătorilor (GABA, dopamină, serotonină).

c. Tratament: în IRC, profilaxia se face prin dietă hipoproteică şi controlul HTA; odată apărută, necesită începerea dializei.

2. Complicaţiile psihice ale uremiei

a. tulburări ale funcţiilor intelectuale, percepţiei, conştiinţei, activităţii motorii, relaţiilor afective, sociale, interpersonale: nici una nu este specifică uremiei.

b. sindroamele cerebrale organice se pot asocia cu tulburări mentale, apatie, oboseală, dezorientare, tulburări de memorie şi, tardiv, cu tulburări psihotice: halucinaţii, delir, agitaţie.

c. reacţii la boală sau tratament: depresie, insomnie, scăderea libidoului, scăderea apetitului, scăderea în greutate; tulburări comportamentale: iritaţie, agresivitate; stare de anxietate cu palpitaţii, hiperventilaţie; imediat după începerea dializei: stare de euforie urmată, la câteva luni, de depresie datorită înţelegerii duratei lungi a bolii lor.

- episoade psihotice în special la cei trataţi cu corticoizi;

- lipsa de complianţă la dietă, tratament;

- tentative de suicid.

d. Tratament: dacă apar în asociere cu encefalopatia uremică este necesară începerea dializei; în prezenţa simptomelor psihotice: fenotiazină sau droguri similare: haloperidol 0,5-2 mg de 2 ori/zi. Acestea nu necesită scăderea dozei, fiind metabolizate hepatic; pentru depresie: antidepresivele triciclice sunt de preferat pentru că se metabolizează hepatic; pentru anxietate: tranchilizante minore, de tipul benzodiazepinelor; în cazul noncomplianţei la tratament: transfer PDCA, psihoterapie.

3. Neuropatia uremică

Peste 65% din uremici prezintă **neuropatie periferică** (NP) înainte de începerea dializei, aceasta fiind mai severă şi mai frecventă la vârstnici, la bărbaţi, la cei cu IRC de lungă durată. În afara bolilor sistemice, bolile renale cauzale nu joacă nici un rol în etiopatogenia NP, dar aceasta pare mai frecventă în boala polichistică renală şi nefritele interstiţiale ereditare.

a. Clinica este asemănătoare altor neuropatii periferice metabolice (DZ, alcoolism, boli nutriţionale). Este simetrică, distală, de tip mixt (motor şi senzorial), mai frecventă la membrele inferioare. Simptomele apar când RFG scade sub 15 ml/min şi constau în parestezii, prurit, dureri; simptomele se accentuează noaptea şi în repaus şi scad la mişcare (sindrom de picioare neliniştite). Provoacă insomnie şi se pot asocia cu mioclonii nocturne. Se ameliorează după începerea dializei sau prin tratament cu tranchilizante minore sau levodopa.

Unii pacienţi dezvoltă aşa numitul „sindrom de picioare fierbinţi", manifestat prin hipersudoraţie, roşeaţă, durere şi senzaţie de constricţie ale picioarelor; este prezent în special la cei cu malnutriţie şi se datorează deficienţelor vitaminice, în special de acid pantotenic şi piridoxină.

Crampele musculare - apar în special noaptea, interesează muşchii gastrocnemius şi intrinseci ai arcadei piciorului; durează până la 10 minute şi se ameliorează la mişcare

sau masaj. Se pot asocia cu fatigabilitate crescută, atrofie musculară, iritabilitate musculară crescută.

Examenul obiectiv evidenţiază pierderea precoce a ROT profunde, în special la membrele inferioare; ulterior interesează şi membrele superioare. Apar tulburări senzoriale: pierderea senzaţiei dureroase, a simţului tactil, a simţului vibrator (în special la membrele superioare, cu aspect de „mănuşă"). În fazele avansate, pielea supraiacentă este uscată, cu modificări atrofice, flascitate; creşterea unghiilor este alterată, cu predispoziţie la infecţii unghiale fungice.

b. Patogenie - NP uremică este o axonopatie central-periferică, fiind produsă de degenerare axonală simetrică cu debut periferic. Cauza exactă nu este cunoscută. Diferitele toxine şi tulburări metabolice din uremie inhibă enzimele necesare energiei axonului. Depleţia de enzime glicolitice în porţiunea distală a nervului duce la blocarea transportului axonal, care este dependent de energie, ceea ce în final duce la degenerarea fibrei nervoase distale.

Toxinele uremice ce par a fi implicate: creatinina şi ureea (deşi NP se corelează cu nivelul seric al ureei şi creatininei, acestea nu par a fi implicate; exemplu în acest sens este dializa peritoneală, în care ureea şi creatinina sunt mari fără ca aceşti bolnavi să dezvolte NP); „moleculele medii" (GM 300-2000 daltoni şi care sunt incomplet dializate); PTH; deficienţe vitaminice (nici ele nu sunt o cauză majoră întrucât tratamentul vitaminic la dializaţi nu duce la dispariţia NP), mioinositol, magneziu etc.

c. Laborator: viteza de conducere a nervilor motori şi senzoriali este scăzută; concentraţia proteinelor în LCR este normală; CPK serică este normală; biopsia nervoasă evidenţiază scăderea numărului de fibre nervoase, în special distal; degenerare axonală cu macrofage în jurul ariei de degenerare, fără semne de inflamaţie; demielinizare moderată (modificările sunt nespecifice, putând apare şi în alte NP metabolice; biopsia este necesară doar când se pune problema unui diagnostic diferenţial cu neuropatia din boli sistemice, de exemplu vasculită).

d. Sistemul nervos autonom: răspuns Valsalva anormal; scăderea sensibilităţii baroreceptorilor; răspuns anormal al alurii ventriculare la atropină; variaţii anormale RR pe EKG; răspuns simpatic anormal.

e. Nervii cranieni: asimetrie facială cu uşoară slăbiciune musculară; pierderea auzului; amauroză intermitentă (minute-ore); examen FO normal; diplopie, nistagmus în special la hipertensivi.

4. Sistemul neuromuscular

Frecvent la uremici apare polimiopatie difuză proximală, manifestată prin atrofie şi dureri musculare. EMG, viteza de conducere nervoasă şi biopsia evidenţiază modificări nespecifice. Etiologia este necunoscută; posibil este implicat HPTH secundar.

a. K şi miopatia

Atât hipo, cât şi hiperkalemia pot produce slăbiciune musculară flască cu areflexie.

b. „Prune-belly syndrome"- boală congenitală caracterizată prin absenţa musculaturii abdominale, anomalii de tract urinar, criptorhidie, IRC; tratamentul este chirurgical.

VI. TULBURĂRI HEMATOLOGICE ÎN IRC

A. SÂNGERĂRILE ŞI TULBURĂRILE DE COAGULARE ÎN UREMIE

1. Generalităţi

Sângerările fac parte din tabloul clinic al uremiei. Acestea sunt, deobicei, moderate şi, dintre ele, cele care domină tabloul sunt echimozele şi purpura. Pot apărea şi complicaţii, de la epistaxis sau gingivoragii până la pericardite hemoragice şi hemoragii retroperitoneale, gastrointestinale şi intracraniene. Complicaţiile hemoragice încă mai reprezintă o problemă pentru pacienţii uremici, în special în timpul intervenţiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive. În uremie, principala deficienţă este la nivelul **hemostazei primare.**

Sunt modificaţi şi inhibitorii naturali principali ai coagulării. Astfel, nivelurile de **antitrombină-III** sunt crescute, în timp ce activitatea **proteinei C-anticoagulante** este scăzută (în contrast cu activitatea fibrinolitică), datorită unui inhibitor care interferă cu acţiunea anticoagulantă a proteinei C activate. S-a înregistrat, deasemenea, o scădere a **proteinei S** de coagulare. Mecanismele complexe care guvernează fibrinoliza nu par a fi afectate.

Pentru o hemostază normală este necesară acţiunea concertată a unei cascade complexe de evenimente: (1) vasoconstricţia, (2) aderarea plachetară la peretele lezat al vasului, (3) agregarea plachetară, (4) formarea şi stabilizarea cheagului de fibrină. **Hemostaza primară** rezultă din combinarea vasoconstricţiei cu aderarea şi agregarea plachetară. Primul eveniment care are loc ca urmare a lezării peretelui vascular este aderarea plachetelor la fibrele de colagen. În următoarele câteva minute are loc degranularea plachetară şi plachetele se grupează mai strîns într-un dop alcătuit în principal din plachete întrepătrunse. Aceste procese sunt îngreunate la bolnavii uremici. Se remarcă creşterea „fragilităţii capilare" şi a timpului de sângerare, două anomalii constante, tipice în uremie. Ambele teste sunt influenţate de **numărul de trombocite**, care este scăzut la bolnavii uremici, însă rareori se dezvoltă o trombocitopenie atât de importantă încât să împiedice hemostaza primară. Toate testele de laborator care au explorat funcţia plachetară au arătat valori anormale la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Prostaciclina vasculară (PGI_2) este produsă în cantităţi excesive; există modificări structurale şi funcţionale ale **factorului von Willebrand** (FvW) care, în mod normal, mediază aderarea plachetară la subendoteliu şi care este generat, în principal, de celulele endoteliale.

Tendinţa hemoragică în uremie este influenţată şi de **hematocritul scăzut.** Eritrocitele au un rol esenţial în hemostaza primară şi, astfel, anemia din insuficienţa renală poate influenţa în mod negativ componenta reologică a interacţiunii dintre plachete şi peretele vascular.

Patogeneza sângerării în uremie este multifactorială, cei mai importanţi factori fiind modificările biochimice plachetare complexe şi multiplele anormalităţi din cadrul interacţiunii plachete-perete vascular.

Factori posibil implicaţi în patogeneza sângerării în uremie: disfuncţia plachetară (scăderea disponibilităţii factorului 3-plachetar,reducerea serotoninei plachetare şi a ADP plachetar, creşterea AMPc intracelular, scăderea producţiei de TXA_2, deficienţe în activitatea ciclooxigenazei, anormalităţi în mobilizarea Ca^{++} plachetar, toxine uremice, în special hormon paratiroidian); **interacţiuni anormale între plachete şi pere-**

tele vascular (producţie crescută de PGI_2, alterări în degradarea PGI_2, alterări ale factorului VIII-von Willebrand); **anemia** (alterări ale aderării plachetare, alterarea reologiei sanguine), **producţie anormală de oxid nitric.**

Cel mai valoros test de evaluare globală a hemostazei primare este timpul de sângerare; variaţiile valorilor sale se corelează cu tendinţa la sângerare. Pe lângă diferitele anormalităţi ale sistemului hemostatic, legate de starea uremică în sine, riscul hemoragic este exacerbat de tehnologiile folosite în mod curent pentru tratamentul IRC: interacţiunea care are loc între sânge şi suprafeţele artificiale contribuie la disfuncţia plachetară şi la trombocitopenie prin aderarea plachetelor la membranele de dializă şi activarea lor consecutivă. Heparina, folosită în mod obişnuit pentru prevenirea coagulării în circuitul extracorporeal, poate induce ocazional activarea plachetară şi trombocitopenia.

2. Strategii terapeutice în sângerarea din uremie

Abordarea sângerării în uremie trebuie analizată în două contexte: prevenirea sângerării la pacienţii cu risc crescut datorită procedurilor invazive sau intervenţiilor chirurgicale şi tratamentul pacienţilor cu sângerare activă. Strategia depinde de urgenţa situaţiei, de severitatea uremiei şi de tratamentul aplicat anterior.

a. Dializa

Dializa ameliorează anormalităţile funcţionale ale plachetelor şi reduce, dar nu elimină riscul hemoragiilor. Hemodializa în sine poate contribui la disfuncţia plachetară şi la tendinţa de sângerare prin aderarea şi activarea plachetară indusă de interacţiunile care au loc între sânge şi suprafaţa artificială şi prin anticoagularea sistemică ce derivă din utilizarea heparinei. Se poate folosi - ex. la bolnavii supuşi recent recent unei intervenţii chirurgicale - „heparinizarea regională“ (un injectomat cu heparină pe linia arterială a setului de dializă şi alt injectomat, cu sulfat de protamină, pe linia venoasă).

(1) Ca o alternativă, **heparina** poate fi administrată pentru a menţine niveluri constante prin injecţii frecvente cu doze mici de heparină în timpul dializei. De obicei, o doză variind între 40 şi 50 UI/kgc de heparină la începutul HD este urmată, după 1 oră - de 60% din doza iniţială, după 2 ore - din nou de 60% din doza iniţială, iar după 3 ore - de 30% din doza iniţială. Nivelul anticoagulării poate fi monitorizat prin **timpul de tromboplastină parţial activată** (TTPA), care se măsoară la intervale de 1 oră în dializă. Nivelul de anticoagulare dorit ar trebui să prelungească TTPA la 1,5-2 ori faţă de valoarea bazală.

(2) La pacienţii hemodializaţi, cu risc crescut de sângerare, se poate folosi **membrana de dializă cu fibră integrală** dintr-un copolimer de etilen-vinil-alcool. Această membrană nu necesită anticoagulare sistemică cu heparină, cu condiţia ca fluxul sanguin să fie peste 200 ml/min. Trebuie să se permită dublul acces, cu ace separate pentru calea arterială şi întoarcerea venoasă, iar preparatele de sânge trebuie să fie administrate pe o linie intravenoasă separată.

(3) O posibilitate de evitare a anticoagulării sistemice este utilizarea **dializoarelor capilare,** iar tubulatura extracorporeală să fie căptuşită cu heparină cu legături covalente.

(4) Heparinele cu greutate moleculară joasă au un efect mai bun decât heparina nefracţionată la pacienţii care fac HDC sau hemofiltrare şi care au risc crescut de sângerare.

(5) Substanţele antiplachetare, cum ar fi sulfinpirazona, adenozina şi PGE_1 în infuzii regionale în timpul circulaţiei extracorporeale nu au avantaje faţă de heparină.

Aspirina şi analogii dipiridamolului reduc depozitele de fibrină şi de celule de pe membrana filtrantă, dar dozele necesare hipocoagulabilităţii cresc riscul hemoragiilor gastrointestinale.

(6) PGI_2 administrată sub formă de infuzie continuă în timpul şedinţei de HD, la o doză medie de 5 ng/kgmin, inhibă complet agregarea plachetară fără a provoca sângerare. Utilizarea PGI_2 este asociată cu reacţii adverse: cefalee, tahicardie, durere toracică şi abdominală, care necesită monitorizare hemodinamică atentă. PGI_2 este recomandată - de excepţie - la pacienţii cu risc deosebit de crescut de a face complicaţii hemoragice.

(7) Hirudina recombinată ar putea fi un substituent al heparinei în HD.

(8) Dializa peritoneală este mai eficientă în îndepărtarea factorilor uremici care afectează funcţia plachetară. TS al pacienţilor uremici care au făcut HD a devenit în mod semnificativ mai scurt după câteva luni de dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) posibil datorită creşterii valorilor hematocritului.

b. Transfuziile cu masă eritrocitară şi eritropoietină umană recombinată

Transfuziile cu masă eritrocitară au fost utilizate în tratamentul sângerărilor la uremici. Pacienţii cu IRC cu TS prelungit au beneficiat în mod semnificativ de transfuziile cu masă eritrocitară care au crescut Ht la valori > 26%. Efectul este independent de modificările apărute în testele funcţiei plachetare sau în nivelul factorului VIII - FvW. Studii similare au realizat corectarea parţială a anemiei asociate cu IRC folosind EPO umană recombinată.

c. Crioprecipitatul şi desmopresina

● **Crioprecipitatul** este un derivat de plasmă îmbogăţit în factor VIII şi FvW, fibrinogen şi fibronectină, care a fost utilizat în mod tradiţional în tratamentul hemofiliei A, în boala von Willebrand, în hipofibrinogenemie şi în disfibrinogenemie. Crioprecipitatul scurtează TS la pacienţii cu deficienţe în stocarea şi eliberarea depozitelor plachetare, fiind indicat la pacienţii uremici cu TS ce depăşeşte 15 min. Efectul crioprecipitatului este evident la 1 oră după infuzie; efectul maxim se observă între 4-12 ore; TS revine la nivelurile anterioare tratamentului la 24-36 ore după infuzie. Mecanismul de acţiune al crioprecipitatului este necunoscut.

● **Desmopresina** (1-diamino-8-D-arginin vasopresină) este un derivat sintetic al hormonului antidiuretic, care induce eliberarea FvW autolog din depozite. Administrată i.v. într-o doză de 0,3 μg/kgc în 50 ml ser fiziologic timp de 30 minute scurtează TS semnificativ la 1 oră după terminarea perfuziei, iar efectul durează 6-8 ore, după care TS revine la valorile anterioare. Nu s-au înregistrat efecte secundare semnificative. Desmopresina îşi pierde eficacitatea dacă este administrată în mod repetat prin sărăcirea rezervelor de FvW sau feedback negativ produs de efectul nivelurilor înalte ale FvW circulant asupra eliberării suplimentare din depozite. O cale alternativă de administrare a desmopresinei la pacienţii uremici este calea intranazală, aşa cum se obişnuieşte la pacienţii cu hemofilie sau boală von-Willebrand. Administrarea intranazală este bine tolerată şi destul de sigură; este necesară o doză de 10-20 ori mai mare decât cea intravenoasă. Desmopresina intranazală (3 μg/kgc) la pacienţii uremici scurtează TS şi micşorează sângerarea clinică. Nu s-au remarcat influenţe negative asupra Na seric sau asupra tensiunii arteriale. Desmopresina poate fi administrată şi subcutanat, folosind aceleaşi doze ca la administrarea i.v. Răspunsul maxim apare cu 30-90 minute mai târziu decât după injecţia i.v.

d. Estrogenii conjugaţi

O doză orală de 25 mg de preparat estrogenic conjugat normalizează TS pentru 3-10 zile fără efecte clinice secundare aparente. Estrogenii conjugaţi administraţi i.v. în doza cumulativă de 3 mg/kg, repartizată pe parcursul a 5 zile consecutiv, scurtează TS la pacienţii uremici; efectul hemostatic este de lungă durată. Administrarea de estrogeni nu prezintă riscuri şi este bine tolerată. Doza minimă de estrogeni (0,6 mg/kg) reduce TS cu cel puţin 50%; sunt recomandaţi în tratamentul de lungă durată al sângerărilor la uremici.

B. ANEMIA DIN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

1. Generalităţi

În insuficienţa renală cronică, anemia este regulă la o creatininemie > 3 mg% şi evoluează paralel cu gradul de alterare a funcţiei renale. Simptomatologia generată de sindromul anemic poate fi singura manifestare clinică la debutul bolii. Anemia este normocromă, normocitară, cu măduvă normală, sideremie, transferină, feritină normale (excepţie - stări infecţioase, inflamaţii cronice concomitente).

- Există situaţii în care anemia este uşoară, iar insuficienţa renală este severă: rinichiul polichistic; nefropatii care evoluează cu HTA - ischemia renală cauzată de HTA creşte secreţia de eritropoietină, dar scade filtratul glomerular - situaţie în care cresc şi creatininemia şi secreţia de eritropoietină; hepatopatii regenerative; paratiroidectomia; hemoconcentraţia; hipoxia; hidronefroza bilaterală; sindrom Bartter; tumori renale. Uneori, mai ales în tumori - boala evoluează ca o eritrocitoză care nu poate fi diferenţiată de policitemia vera decât prin dozarea eritropoietinei (EPO).
- Situaţii în care anemia este severă şi IRC este uşoară: sindrom nefrotic; hiperparatiroidismul; nefropatia endemică de Balcani; pierderi sanguine de obicei extrarenale; infecţii cronice; la întreruperea tratamentului cu eritropoietină; hemoliza excesivă; malnutriţie; deficit de fier sau/şi acid folic.

Bolnavii cu IRC tolerează mai bine anemia deoarece, de regulă, instalarea ei se produce treptat. În plus, există o eliberare scăzută a oxigenului către ţesuturi. Volumul mediu al hematiei poate varia în funcţie de deficienţa în fier şi/sau acid folic.

2. Caracteristice pentru anemia din IRC sunt următoarele date paraclinice: anemie normocromă, normocitară; număr de reticulocite normal sau scăzut; neutrofile hipersegmentate; număr normal de trombocite; morfologie normală a măduvei osoase; clearance normal al fierului plasmatic; sideremie peste normal; capacitate de transport a fierului sub normal; feritină serică 50-200 mg%; diminuarea duratei medii de viaţă a hematiilor; creşterea proteinelor plasmatice transportoare de folat; teste funcţionale anormale.

3. Etiologia anemiei din IRC este plurifactorială; anemia caracteristică renalilor cronici se datorează în principal producţiei scăzute de eritropoietină (EPO) de către rinichii insuficienţi. Factorii adiţionali care pot contribui la anemie:

a. deficitul de fier şi acid folic: prin pierderi repetate de sânge datorate diatezei hemoragice a uremicilor, examenelor repetate de laborator, pierderilor la nivelul dializorului şi circulaţiei extracorporeale, sângerărilor gastrointestinale;

b. hiperparatiroidismul secundar sever: determină fibroză medulară;

c. toxinele uremice: lipidele polare, spermina, spermidina, cu efect demonstrat de inhibiţie a eritropoiezei;

d. afecţiuni inflamatorii şi/sau infecţioase acute sau cronice: prin secreţia în exces de citokine (TNF alfa, interleukina-1, interferon gama), cu efect de inhibiţie a eritropoiezei la nivel de eritroblast şi a eliberării de fier din depozitele reticuloendoteliale.

e. toxicitatea aluminică: frecventă în trecut, determină anemie microcitară non-feriprivă;

f. reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor: datorată hemolizei toxice sau mecanice.

4. Evaluarea anemiei din IRC

a. Momentul diagnosticării anemiei

Se vorbeşte despre anemia bolnavului cu IRC începând de la valori de:

- Ht< 33% (Hb <11 g/dl) la femei în premenopauză sau pacienţi în prepubertate

-Ht<37% (Hb <12 g/dl) la bărbaţi adulţi şi femei după menopauză.

Aceste valori sunt orientative, momentul iniţierii evaluării anemiei fiind diferit de la pacient la pacient; în general, se consideră anemic pacientul ale cărui valori de Hb/Ht scad sub 80% din valorile medii ale unei persoane sănătoase, de aceeaşi vârstă sau sex.

La hemodializaţi, diagnosticarea prezenţei anemiei trebuie efectuată înainte sau imediat după iniţierea hemodializei; deşi măsurarea Ht dă valori mai exacte după obţinerea greutăţii uscate în cadrul ultrafiltrării din hemodializă, majoritatea studiilor şi lucrărilor publicate se referă la valori din predializă.

Este necesară efectuarea unei hemograme complete, incluzând indicii eritrocitari, număr de hematii, leucocite, trombocite.

b. Evaluarea anemiei

În funcţie de momentul în care este diagnosticată prezenţa anemiei la un bolnav renal cronic, evaluarea cauzelor acesteia şi stabilirea conduitei terapeutice optime impun efectuarea următoarelor analize minime:

- hematocrit şi/sau hemoglobină;
- indici eritrocitari;
- număr de reticulocite;
- statusul fierului:
    - sideremie;
    - capacitate totală de legare a fierului (CTLF);
    - saturaţia transferinei (Fe seric x 100/ CTLF);
    - feritină serică;
- sângerări oculte în scaun.

Indicii eritrocitari, numărul de reticulocite şi statusul fierului permit detectarea anemiilor de alte cauze decât deficienţa de eritropoietină.

Microcitoza poate apărea în: deficienţa de fier, intoxicaţia cronică cu aluminiu sau anumite hemoglobinopatii; **macrocitoza** este sugestivă pentru supraîncărcare cu fier +/- terapie cu EPO care determită eliberarea în circulaţia periferică de reticulocite mari, imature. Un număr crescut de reticulocite (număr corectat la nivelul hemoglobinei) poate sugera hemoliză acută în cadrul unei IRA sau unui sindrom hemolitic-uremic. Asocierea unui număr anormal de leucocite şi/sau de trombocite poate reflecta o afecţiune medulară (vasculită, neoplazie).

Fierul este esenţial pentru sinteza hemoglobinei. Ca urmare, evaluarea statusului fierului este extrem de importantă. Nivelul sideremiei şi al saturaţiei transferinei reflectă cantitatea de fier imediat disponibilă pentru sinteza hemoglobinei. Feritina serică reflectă depozitele de fier ale organismului. Scăderea tuturor acestor indici indică necesitatea suplimentării cu fier pentru a asigura eritropoieza. În 25% din cazurile de IRC, corectarea deficienţei de fier corectează sau, cel puţin, ameliorează temporar anemia.

Deficienţa absolută de fier se caracterizează prin saturaţia transferinei < 16% şi/sau

feritină serică <12 ng/ml. Diagnosticarea deficienţei de fier cuprinde, în mod obligatoriu, şi căutarea cauzei sale - cel mai frecvent pierderi de sânge.

După evaluarea statusului fierului este necesară căutarea altor cauze de anemie în afara deficitului de EPO şi corectarea acestora. De exemplu, hipotiroidismul poate produce o anemie normocromă normocitară care poate mima anemia datorată hipoproducţiei de EPO. Dacă nu se evidenţiază nici o altă cauză potenţial corectabilă a anemiei, deficienţa de EPO rămâne singura asupra căreia se poate acţiona terapeutic pentru a se obţine corectarea nivelelor hematocritului. Iniţierea terapiei cu eritropoietină poate fi instituită chiar în lipsa obiectivării nivelelor serice scăzute ale acesteia.

c. Diagnosticarea deficitului de eritropoietină

Iniţierea terapiei cu eritropoietină poate fi instituită chiar în lipsa obiectivării nivelelor serice scăzute ale acesteia, dacă au fost excluse cauzele secundare despre care am vorbit mai sus.

La pacienţii cu anemie non-renală, nivelele serice ale EPO sunt crescute în încercarea de a compensa anemia; la pacienţii cu funcţie renală alterată şi anemie normocromă normocitară, valorile EPO serice sunt rar crescute; ca urmare, măsurarea EPO serice nu este de folos în luarea deciziei de tratament cu eritropoietină.

C. TRATAMENTUL ANEMIEI ÎN IRC

1. Hemoglobină/hematocrit ţintă

Ht ţintă recomandat pentru terapia cu EPO este **33% (Hb 11g/dl) - 36% (Hb 12 g/dl).** Prognosticul pacienţilor este mai rezervat când Ht<30% (Hb<10 g/dl).

Există numeroase studii efectuate în dializă care dovedesc că debitul cardiac, calitatea vieţii, capacitatea de efort, funcţiile cognitive, nivelele de aminoacizi, alterările somnului, rezistenţa la insulină cu hiperlipidemie, durata medie de viaţă se îmbunătăţesc atunci când se atinge un Ht cât mai aproape de normal şi când nu există reacţii adverse la un Ht normal.

2. Beneficiile tratării anemiei

Morbiditatea bolnavilor dializaţi scade apreciabil, mai ales pe seama scăderii ratei complicaţiilor cardiace; de menţionat şi frecvenţa joasă a bolilor infecţioase transmisibile prin intermediul transfuziilor sanguine. Mortalitatea este mai mică la pacienţii cu IRC la care anemia este controlată, datorită diminuării riscului accidentelor cardiovasculare.

3. Terapia cu fier

Fierul este elementul esenţial în sinteza hemoglobinei. Statusul fierului trebuie verificat la toţi pacienţii cu IRC, iar deficienţa de fier trebuie corectată înaintea iniţierii terapiei cu EPO, pentru a asigura un răspuns eritropoietic adecvat sub EPO. La începutul terapiei cu EPO, necesităţile de fier ale măduvei hematogene depăşesc depozitele de fier ale organismului (lucru evidenţiat prin măsurarea feritinei serice), precum şi fierul imediat disponibil pentru eritropoieză (evidenţiat prin saturaţia transferinei). În majoritatea cazurilor, pentru restabilirea sau menţinerea unor depozite optime de fier, este necesară feroterapie intravenoasă.

Există o serie de **factori care influenţează statusul fierului** la pacienţii cu IRC, în special la cei trataţi cu eritropoietină:

- pierderile de sânge sunt excesive, în special la dializaţi;
- terapia orală cu fier nu poate, în general, menţine depozite adecvate de fier, în special la dializaţii trataţi cu eritropoietină;

- terapia cu eritropoietină, prin stimularea eritropoiezei, duce rapid la deficienţă funcţională de fier;

- prevenirea deficienţei relative (funcţionale) sau absolute de fier prin administrare regulată de fier i.v. (doze mici, săptămânal pentru a înlocui pierderile posibile) îmbunătăţeşte eritropoieza.

- fierul seric, capacitatea totală de legare a fierului şi feritina serică sunt cei mai buni indicatori al fierului disponibil pentru eritropoiezăşi al depozitelor de fier din organism, dar nu asigură criterii absolute pentru diagnosticarea deficienţei relative sau absolute de fier.

Administrarea regulată de doze mici de fier i.v., în special la dializaţi, previne deficienţa de fier şi asigură o mai bună eritropoiezădecât terapia orală cu fier.

a. Stabilirea statusului fierului

Se face prin măsurarea saturaţiei transferinei şi a feritinei serice.

b. Nivelul ţintă al fierului

Pacienţii cu IRC necesită suficient fier pentru a obţine şi menţine un Ht de 33-36% (Hb 11-12g/dl); în acest scop, administrarea fierului trebuie să se facă până la obţinerea şi menţinerea unei saturaţii a transferinei peste 20% şi a feritinei serice peste 100ng/ml.

c. Monitorizarea statusului fierului

Un test ideal al statusului fierului din organism ar trebui să indice dacă:

- există suficient fier disponibil obţinerii şi menţinerii unui Ht de 33-36% (Hb 11-12 g/dl);
- există supraîncărcare cu fier a organismului.

Cele mai bune teste folosite în practică sunt saturaţia transferinei şi feritina serică. Saturaţia transferinei reflectă fierul imediat disponibil pentru eritropoiezăă. CTLF măsoară transferina circulantă. Moleculele de transferină conţin 2 locusuri de legare a fierului cu ajutorul cărora transportă fierul din depozite la locul eritropoiezei. O saturaţie a transferinei de 50% indică faptul că jumătate din locusurile transferinei sunt ocupate de fier.

Este necesar **diagnosticul diferenţial** între deficienţa absolută şi cea relativă de fier.

- **Deficienţa absolută** apare când depozitele de fier sunt reduse sub normal (indicat prin feritina serică sub 12ng/ml) şi aportul de fier la măduva hematopoietică este diminuat (indicat de valori ale saturaţiei transferinei sub 15%).
- **Deficienţa funcţională** apare când necesarul de fier pentru sinteza hemoglobinei depăşeşte cantitatea care poate fi eliberată din depozite (celulele reticuloendoteliale). Această situaţie, întâlnită în stimularea farmacologică a eritropoiezei de către eritropoietină, poate să survină în cazul unor depozite adecvate de fier. Aceşti pacienţi nu prezintă semnele paraclinice ale deficienţei de fier, dar sub tratament cu fier i.v. se constată creşterea valorilor Ht/Hb.

Concluzii:

- La iniţierea terapiei cu eritropoietină şi ulterior când se cresc dozele de eritropoietină, saturaţia transferinei şi feritina serice trebuie monitorizate lunar la pacienţii care nu primesc fier i.v. şi la 3 luni la cei ce fac tratament cu fier i.v., până se obţine Ht/Hb ţintă.
- După obţinerea Ht/ Hb ţintă, saturaţia transferinei şi feritina trebuie efectuate la interval de 3 luni.
- Terapia i.v. cu fier trebuie oprită cu 2 săptămâni înaintea analizelor de mai sus.
- La pacienţii cu IRC care nu sunt trataţi cu eritropoietină şi la care saturaţia transferinei este peste 20% şi feritina serică peste 100ng/ml, statusul fierului trebuie monitorizat la 3-6 luni.

d. Suplimentarea cu fier

(1) Trebuie efectuată pentru a preveni deficienţa de fier şi pentru a restabili depozitele de fier ale organismului aşa încât pacienţii cu IRC trataţi cu eritropoietină să ajungă la un Ht ţintă de 33-36% (Hb 11-12 g/dl);

(2) Dacă se administrează fier oral, dozele vor fi de cel puţin 200 mg/zi în priză unică la adulţi şi 2-3 mg/kgc la copii;

(3) La adulţi în predializă, cu dializă la domiciliu sau pe dializă peritoneală, terapia orală cu fier poate fi insuficientă; în aceste cazuri, este necesară o doză unică de 500-1000 mg fier i.v. (după testare);

(4) Suplimentarea orală cu fier este o variantă, dar rar reuşeşte să menţină un status adecvat al fierului;

(5) Pentru a obţine şi menţine Ht ţintă, majoritatea hemodializaţilor necesită administrare regulată de fier i.v.;

(6) Administrarea i.v. a fierului se poate face în variate scheme: dacă saturaţia transferinei este sub 20% şi/sau feritina serică este sub 100 ng/ml, se va administra 100 mg Fe i.v. la fiecare şedinţă de hemodializă, 10 doze în total. La 2 săptămâni de la terminarea tratamentului i.v. cu fier, trebuie măsurate Ht (Hb), saturaţia transferinei şi feritina serică. După obţinerea unei saturaţii a transferinei peste 20% şi a unei feritine serice peste 100 ng/ml, se vor administra 50-100 mg/săptămână timp de 10 săptămâni. O variantă ar putea fi administrarea de la de 3 ori/săpt. la o dată/săpt., doza totală fiind 500-1000 mg în timp de 10 săptămâni.

(7) Majoritatea pacienţilor ating Ht ţintă la o saturaţie a transferinei sub 50% şi feritină serică sub 800 ng/ml; la pacienţii la care saturaţia transferinei şi feritina serică sunt peste aceste valori, terapia cu fier trebuie menţinută încă 3 luni, după care statusul fierului trebuie reverificat înainte de a opri terapia cu fier; când saturaţia transferinei, respectiv feritina serică scad sub 50%, respectiv 800 ng/ml, doza de fier se poate reduce la 1/3-1/2.

(8) După atingerea Ht ţintă şi a depozitelor optime de fier, doza de întreţinere cu fier i.v. variază între 25-100 mg/săpt. la hemodializaţi. Monitorizarea statusului fierului trebuie ulterior efectuată la intervale de 3 luni.

e. Terapia orală cu fier

Suplimentarea orală cu fier la dializaţii trataţi cu eritropoietină nu poate menţine depozite adecvate de fier în organism. La majoritatea pacienţilor cantitatea absorbită de fier depăşeşte pe cea pierdută şi impune terapie i.v.

Atunci când se consideră oportună calea de administrare orală, prescripţia recomandată este: 200 mg fier elemental/zi, doză divizată în două sau trei prize, de preferinţă la distanţă de mese sau altă medicaţie. Pentru pacienţii din pre-dializă şi DP, doza zilnică de 200 mg Fe element asigură înlocuirea eficientă a pierderilor cronice şi suportul necesar eritropoiezei.

Preparatele de fier recomandate cel mai frecvent ca terapie orală sunt sărurile ionice: sulfat, fumarat, gluconat; prezintă avantajul unui cost scăzut şi asigură o bună monitorizare a dozelor administrate.

Absorbţia fierului administrat pe cale orală este diminuată de:

- ingestia de alimente în intervalul de două ore înainte şi o oră după priza de fier;
- administrarea concomitentă de chelatori de fosfaţi pe bază de aluminiu.

Acidul ascorbic nu influenţează rata absorbţiei fierului.

Fenomenele de intoleranţă digestivă la administrarea de fier pot fi ameliorate prin scăderea dozei/priză, creşterea lentă a dozelor, schimbarea preparatului sau administrarea unei doze unice seara la culcare.

f. Terapie i.v. cu fier

Îmbunătăţeşte răspunsul hematopoetic la eritropoietină în predializă şi la dializaţii peritoneal şi reduce necesarul de eritropoietină la hemodializaţi. În plus, administrarea regulată i.v. de doze mici duce la creşterea Ht/Hb mai mult decât la cei netrataţi cu fier sau numai pe terapie orală cu fier.

Toxicitatea fier-dextranului (mialgii, artralgii) şi reacţiile alergice (de tip anafilactic, hipotensiune) sunt doză-dependente. Toxicitatea apare rar şi este de gravitate medie la doze de fier sub 100 mg; ca urmare, se recomandă ca dozele să nu depăşească această cantitate. De asemenea se recomandă administrarea lentă, doze mici timp de 2 minute şi repetat, i.v., faţă de administrarea în bolus sau în pev în soluţii saline sau glucozate. Această modalitatea nu poate fi aplicată la pacienţii în predializă, la cei care efectuează HD la domiciliu sau dializaţii peritoneal. La aceştia administrarea fierului i.v. se face într-o injecţie unică de 500-1000 mg diluat în 250 ml soluţie salină sau glucozată şi administrată timp de 1 oră, cu repetarea ori de câte ori este necesar; la aceste doze, riscul mialgiilor sau artralgiilor este crescut şi pacientul trebuie informat.

- **Protocol de administrare a fierului i.v. la hemodializaţii adulţi:** 100 mg la fiecare dializă, în total 10 doze - dacă există deficienţă de fier. **Doza de întreţinere:** 50-100 mg fier i.v. pe săptămână timp de 10 săptămâni, cu măsurarea saturaţiei transferinei şi a feritinei serice după cea de a 10-a doză. Saturaţia transferinei şi feritina serică pot da valori false dacă se măsoară în intervalul de 14 zile de la administrarea fierului i.v. Ritmul administrării dozei de întreţinere poate fi de 3 ori/săptămână (la fiecare şedinţă de dializă), de 2 ori/săptămână, săptămânal sau la 2 săptămâni, dar doza totală trebuie să fie de 500-1000 mg în 10 săptămâni.; statusul fierului trebuie monitorizat prin măsurarea saturaţiei transferinei şi a feritinei serice la interval de 3 luni.
- **Reacţiile adverse după administrare** de fier dextran apar la 0,7% din pacienţii dializaţi faţă de 0,6% în populaţia generală. Mortalitatea (prin reacţii adverse potenţial letale) este destul de redusă - 0,1%. Riscul destul de redus al efectelor adverse precum şi beneficiul mult mai mare al terapiei i.v. faţă de cea orală face ca terapia i.v. cu fier să fie preferată pentru corectarea deficienţei de fier.

Înaintea iniţierii terapiei cu fier dextran este necesară testare cu o doză de 25 mg i.v. Dacă nu apar reacţii alergice, se continuă administrarea.

- **Concluzii**

- atât fierul, cât şi EPO sunt esenţiale pentru eritropoieză. Dacă există deficienţă de fier, terapia cu EPO va fi ineficientă;
- în lipsa suplimentării cu fier, toţi pacienţii care primesc EPO şi nu sunt transfuzaţi prezintă deficienţă de fier;
- suplimentarea orală cu fier nu poate preveni deficienţa de fier decât la o proporţie mică de pacienţi dializaţi; la majoritatea este necesară terapie i.v.;
- terapia cu fier i.v. poate fi grevată de reacţii severe secundare, dar acestea sunt rare;
- în practică, pentru diagnosticarea deficienţei de fier, se dozează saturaţia transferinei şi feritina serică; în deficienţa de fier, acestea sunt scăzute sub 20%, respectiv 100 ng/ml;

- nivelul maxim al saturaţiei transferinei sau feritinei serice la care există supraîncărcare cu fier este necunoscut. În general, saturaţia transferinei nu trebuie menţinută peste 50% în mod cronic;
- monitorizarea statusului fierului prin măsurarea saturaţiei transferinei şi a feritinei serice trebuie efectuate la interval de 3 luni; în funcţie de valorile lor se ajustează doza de fier i.v.

4. Terapia cu eritropoietină (EPO)

Tratamentul anemiei din IRC cu eritropoietină combinată umană este folosit încă din 1986.

a. Structură şi mecanism de acţiune

Eritropoietina este o glicoproteină cu greutate moleculară de 34.000 Da. Structura terţiară a EPO nu este încă deplin cunoscută; se pare că este vorba despre patru lanţuri helicoidale paralele, legate de anse peptidice de lungimi variabile.

b. Sinteza fiziologică

Organele la nivelul cărora are loc sinteza EPO in vivo sunt rinichiul, în proporţie de 85% şi ficatul.

- **Sinteza renală** are loc la nivelul celulelor peritubulare situate în exteriorul membranei bazale, celule tip fibroblaşti din interstiţiul corticalei şi medularei externe, cu precădere în vecinătatea tubilor contorţi proximali.
- În **sinteza hepatică** a EPO sunt implicate două tipuri de celule: hepatocitele care furnizează 80% din cantitate şi celulele nonepiteliale din interiorul spaţiilor sinusoidale.
- Gena responsabilă de sinteza EPO se găseşte la nivelul **cromozomului 7.** Stimulul care declanşează secreţia este **hipoxia,** mai exact scăderea nivelului presiunii parţiale a oxigenului în celulele producătoare; există o hemoproteină care funcţionează ca senzor de oxigen. Este, astfel, declanşată eliberarea de adenozină, substanţă mesager care activează adenilat-ciclaza şi are loc creşterea secreţiei EPO. Rapida variaţie a nivelelor plasmatice ale EPO cu modificările presiunii parţiale a oxigenului la nivel tisular demonstrează principiul acestei teorii. La pacienţi sănătoşi în condiţii bazale nivelul seric al EPO este situat între 6-32 mU/ml. Creşterea secreţiei începe a se evidenţia la 1,5-2 ore de la instalarea hipoxiei, în manieră exponenţială cu gradul acesteia - cu un peak de concentraţie între 6-24 ore. Persistenţa hipoxiei duce la stabilizarea secreţiei la nivele superioare normalului, dar situate sub peak-ul înregistrat iniţial.

c. Mecanism de acţiune

EPO acţionează asupra hematopoiezei prin stimularea proliferării şi diferenţierii celulelor precursoare ale eritrocitelor. Specificitatea efectelor sale biologice este datorată interacţiunii hormonului cu receptori de înaltă specializare prezenţi numai la nivelul celulelor seriei eritroide. Seria eritroidă este dependentă de EPO. În absenţa hormonului, eritroblaştii se pot distruge prin apoptoză.

În condiţii bazale eritropoieza este asigurată de acele celule care au pragul concentraţiei necesare de EPO cel mai scăzut (sub 25 mU/ml). Instalarea hipoxiei stimulează secreţia EPO la nivel renal, cu creşterea concentraţiei sale plasmatice, permiţând unui număr mai mare de celule eritroide să evite apoptoza şi să evolueze spre maturare şi diferenţiere.

Celula principală asupra căreia se exercită activitatea EPO este **eritroblastul formator de colonii.** Proliferarea acestuia este stimulată şi timpul de tranzit medular scurtat. Se accelerează sinteza ARN, cu iniţierea unor procese biochimice diverse. Este accelerată eliberarea reticulocitelor de la nivelul măduvei osoase.

d. Receptorul specific EPO (EPO-R)

Sensibilitatea diferită a diverselor tipuri de celule eritroide la acţiunea EPO se datorează prezenţei şi numărului receptorilor specifici pentru EPO la nivelul membranei celulare. Eritroblastul matur formator de colonii este primul la nivelul membranei căruia s-au putut evidenţia receptori specifici. Din stadiul de eritroblast bazofil receptorii dispar de pe suprafaţa celulelor eritroide, lăsându-le insensibile la acţiunea EPO.

Receptorul specific pentru EPO este o glicoproteină transmembranară de 72 000 Da, membru al familiei receptorilor citokinici şi factorilor de creştere. El este codificat de o genă situată la nivelul cromozomului 19. Sub acţiunea EPO, la nivelul EPO-R au loc procese de fosforilare proteică, cu producerea unor kinaze cu rol de semnal. Modul în care continuă intracelular acţiunea EPO este incomplet elucidat. Par a fi implicate: influxul de calciu, creşterea titrului de AMPc.

e. Degradarea EPO

După constituirea complexului receptor/eritropoietină, acesta este incorporat în celulă prin endocitoză. Degradarea receptorilor are loc la nivel de reticul endoplasmatic şi lizozomi, proces ce se definitivează în interval de 40-60 minute. EPO este supusă imediat degradării enzimatice la nivelul lizozomilor. Clearance-ul hormonului nu pare a fi renal, iar ficatul are rol cert numai în procesul de desializare a hormonului.

f. Indicaţiile EPO în nefrologie - terapia anemiei în predializă, hemodializă şi dializă peritoneală.

- **EPO în stadii precoce ale IRC (predializă)**

Evoluţia de lungă durată a anemiei renale - anemie accentuată de regimul hipoproteic recomandat pentru a amâna pe cât posibil momentul iniţierii dializei - favorizează instalarea complicaţiilor cardiovasculare şi duce la scăderea calităţii ţesuturilor pacienţilor cu IRC. Utilizarea EPO în stadiile de predializă ale IRC reduce riscul acestor complicaţii, crescând speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacientului.

Beneficiul terapeutic maxim este obţinut prin menţinerea hematocritului între valorile de 33-36%.

O problemă importantă de luat în discuţie este eventuala influenţă negativă a creşterii hematocritului - implicit a vâscozităţii sanguine - asupra progresiei insuficienţei renale. Corectarea anemiei renale ar putea produce, teoretic:

- creşterea rezistenţei arteriolare, mai ales la nivelul arteriolei eferente, cu creşterea presiunii transmembranare şi accelerarea glomerulosclerozei;
- suprimarea vasodilataţiei hipoxice;
- modularea permeabilităţii glomerulare la nivel macromolecular.

Aceste efecte pot fi obiectivate numai la pacienţi cu nefroangioscleroză importantă şi care prezintă creşteri necontrolabile ale valorilor presiunii arteriale la instituirea terapiei cu EPO. Riscul este mai mare în cazul administrării unor doze mari de EPO care corectează brusc anemia, nelăsând timp pentru adaptarea hemodinamicii glomerulare la noii parametri. Bolnavii normotensivi şi cei cu HTA controlabilă terapeutic nu au înregistrat modificări în ritmul progresiei insuficienţei renale.

Modul de administrare preferat în predializă este **calea subcutanată** - eficienţă crescută, administrare comodă, necesitatea prezervării capitalului venos. Tratamentul se va derula în două faze, dozele fiind adaptate în funcţie de efectul obţinut:

- **faza de corecţie** - 3 administrări x 20 UI/kgcorp/săptămână, până la atingerea hematocritului ţintă;

- **faza de întreţinere** - 3 administrări x 15-25 UI/kgcorp/săptămână.

Administrarea EPO în predializă impune supravegherea permanentă a unor parametri bioumorali şi clinici:

- hemoglobină/hematocrit;
- kaliemie, fosforemie - tendinţă la creştere prin creşterea apetitului;
- retenţia azotată - semnele clinice de uremie pot fi mascate de corecţia anemiei;
- monitorizarea presiunii arteriale.

● **EPO în hemodializă**

(1) Calea de administrare a eritropoietinei

Calea clasică de administrare a eritropoietinei - intravenoasă - a fost înlocuită treptat, în majoritatea centrelor, cu ruta subcutanată; aceasta oferă avantajul unor concentraţii serice eficiente pe o perioadă mai lungă de timp după administrare, dovedind o eficienţă superioară în controlul anemiei la bolnavii uremici.

EPO injectată **intravenos** înregistrează o înjumătăţire a concentraţiei serice la 8 ore de la administrare, cu revenirea la concentraţia bazală după un interval de 24 de ore.

În administrarea **subcutană** timpul de înjumătăţire plasmatic este de 24-30 de ore, cu persistenţa unei concentraţii duble faţă de cea bazală chiar la 52 de ore de la injectare. Aceasta compensează absorbţia scăzută (biodisponibilitate de doar 20%). Eficienţa sa s-a dovedit a fi superioară administrării i.v.. Hematocritul este menţinut la aceleaşi valori prin utilizarea unor doze reduse cu 30% faţă de cele necesare pentru ruta intravenoasă. Are dezavantajul de a crea disconfort la locul administrării. Indicaţia de trecere la administrarea intravenoasă intră în discuţie dacă injectarea subcutană nu este tolerată sau în cazul pacienţilor subnutriţi.

(2) Terapia de atac

Fracţionarea dozei săptămânale în mai multe prize s-a dovedit a oferi o eficienţă crescută, scăzând necesarul de EPO pentru aceleaşi valori ale hematocritului.

● **Administrarea s.c.**

- la adulţi: 80-120 u/kg/săptămână repartizate în două prize;

● **Administrare i.v.**

- ca opţiune la hemodializaţi: 120-180 u/kg/săptămână, în două prize.

Dozele vor fi ajustate urmărind administrarea unor cantităţi de eritropoietină care să asigure o creştere lentă a hematocritului, cu atingerea valorilor ţintă într-un interval de 2 - 4 luni. Ideal, această doză coincide cu doza de întreţinere. Dozele vor fi individualizate pentru fiecare pacient, prin monitorizarea continuă a efectelor terapiei.

(3) Trecerea la administrarea subcutanată

- pacienţilor la care nu s-a atins hematocritul ţintă le va fi administrată s.c. aceeaşi doză săptămânală divizată în două - trei prize;
- pacienţii având deja hematocrit de nivel optim vor primi în administrare s.c. 2/3 din doza săptămânală i.v.

La pacienţii la care administrarea s.c. nu oferă randament se va continua terapia cu eritropoietină i.v.

(4) Monitorizarea hematocritului/hemoglobinei în timpul terapiei cu eritropoietină

După iniţierea terapiei cu eritropoietină sau în momentul modificării dozelor, Ht/Hb trebuie monitorizate la interval de 1-2 săptămâni, până se atinge Ht/Hb ţintă şi doza de întreţinere de eritropoietină. Ulterior, monitorizarea Ht/Hb se face lunar. Răspunsul Ht la iniţierea terapiei sau modificarea dozelor de eritropoietină variază în limite destul de mari de la pacient la pacient dar creşterea aşteptată ar fi de 1%/săpt.

(5) Stabilirea dozei de eritropoietină

Atunci când creşterea Ht după iniţierea terapiei cu eritropoietină sau după ajustarea dozelor este < 2% după o perioadă de 2-4 săptămâni, doza de eritropoietină trebuie crescută cu 50%. În cazul în care creşterea Ht depăşeşte 8% într-o lună (de ex. creştere a Ht de la 20 la 28%) sau dacă Ht atins depăşeşte Ht ţintă dorit, doza săptămânală de eritropoietină se va reduce cu 25%.

(6) Intoleranţa la terapia s.c.

Când un hemodializat nu poate tolera administrarea s.c. a eritropoietinei, trebuie efectuată terapie i.v. Intoleranţa se poate datora disconfortului la administrarea s.c., mai ales atunci când sunt necesare doze mari de eritropoietină: dureri, hematoame, echimoze recurente la locul de injectare.

Doza i.v. cu care se începe (în continuarea terapiei s.c.) va fi cu 50% mai mare decât cea administrată s.c. sau 120-180 unităţi/kg/săpt., administrată în 3 prize săptămânal, la fiecare şedinţă de hemodializă. Este preferabil ca administrarea să se facă în linia venoasă sau arterială a circuitului extracorporeal.

- **Administrarea intraperitoneală a eritropoietinei**

La dializaţii peritoneal la care administrarea i.v. sau s.c. nu este fezabilă, se poate încerca administrare intraperitoneală. Această cale de administrare duce la diluarea eritropoietinei în dializat şi, ca urmare, sunt necesare doze mai mari decât cele pe cale s.c. sau i.v. Eficienţă mai mare o are administrarea într-un abdomen „uscat" sau conţinând o cantitate mai mică de dializat.

- **Administrarea eritropoietinei perioperator sau în timpul afecţiunilor intercurente**

Pacienţilor trataţi cu eritropoietină cărora li se efectuează o intervenţie chirurgicală, care trec prin afecţiuni intercurente (infecţii, neoplazii, boli inflamatorii) sau care necesită transfuzii de masă eritrocitară pentru pierderi acute sanguine, trebuie să li se continue terapia cu eritropoietină la doze cel puţin egale cu cele dinainte. Răspunsul eritropoietic la eritropoietină în cursul acestor afecţiuni este diminuat şi continuarea terapiei cu EPO permite o mai rapidă recuperare a eritropoiezei.

- După transplant renal, producţia de eritropoietină la nivelul grefei începe după 8-30 zile postoperator, astfel încât corectarea anemiei se va face complet după 2-3 luni postoperator. Nu există însă date în literatură sau experienţă privind beneficiul administrării eritropoietinei imediat postransplant.

5. Răspunsul inadecvat la eritropoietină

a. Cauzele lipsei de răspuns la eritropoietină

În prezenţa unor depozite adecvate de fier, lipsa de răspuns la eritropoietină se poate datora următorilor factori, factori ce trebuie căutaţi şi pe cât posibil, trataţi:

(1) Infecţii/inflamaţii

- infecţii ale accesului vascular;
- SIDA;
- afecţiuni reumatice;
- inflamaţii de cauză chirurgicală;
- peritonite la copiii dializaţi peritoneal.

(2) Pierderile cronice sanguine, indiferent de cauză, determină deficienţă de fier şi scad răspunsul la eritropoietină. Pierderi cronice de sânge trebuie suspectate la orice hemodializat care necesită creşterea dozelor de eritropoietină pentru a-şi menţine Ht/Hb

ţintă, la cei la care Ht/Hb scad sub aceeaşi doză de eritropoietină sau la cei cărora depozitele de fier scad sub terapie i.v.

(3) Osteita fibroasă scade răspunsul la eritropoietină prin înlocuirea elementelor active eritroide din măduvă cu fibroză. Deşi nu s-a stabilit o relaţie semnificativă statistic între nivelele serice ale PTH şi dozele de eritropoietină, există o relaţie directă între gradul fibrozei şi cantitatea de eritropoietină necesară pentru a menţine un Ht stabil.

(4) Toxicitatea aluminică inhibă măduva hematopoetică, mecanismul exact fiind necunoscut.

(5) Hemoglobinopatii. Pacienţii cu siclemie răspund slab chiar la doze mari de eritropoietină şi tratament prelungit. În aceste afecţiuni, terapia cu eritropoietină determină sinteza de reticulocite conţinând predominent hemoglobină S (instabilă), cu foarte mică creştere a hemoglobinei F (mai stabilă). Talasemiile răspund slab la eritropoietină, fiind necesare doze mari.

(6) Deficienţa de acid folic sau/şi vitamina B_{12}

Acidul folic şi vitamina B_{12} sunt esenţiale hematopoiezei; deşi acestea nu trebuie suplimentate în timpul terapiei cu eritropoietină, pierderile lor în dializat pot depăşi aportul la pacienţii subnutriţi. Pacienţii prezentând macrocitoză trebuie investigaţi pentru o posibilă deficienţă de vitamina B_{12} sau de folaţi precum şi pentru supraîncărcarea cu fier. Terapia cu eritropoietină se poate asocia cu macrocitoză datorită eritropoiezei accelerate care aruncă în circulaţie reticulocite mari, imature.

(7) Mielom multiplu

Cauza răspunsului slab la eritropoietină la mielomatoşi este necunoscută; se discută posibilitatea stimulării, sub tratament, a proliferării clonei maligne.

(8) Malnutriţie

Hipoalbuminemia se asociază cu un Ht scăzut la dializaţi. Aproximativ 1/3 din dializaţi au hipoalbuminemie. Afecţiunile inflamatorii/ infecţiile cronice pot produce hipoalbuminemie. Malnutriţia (proteică şi/sau calorică) scade substratul pentru sinteza de proteine la nivelul celulelor hematopoietice.

(9) Hemoliza (apare la expunere la formaldehidă; la cei cu proteze valvulare etc.)

(10) Alte cauze potenţiale

- **IEC** - mecanismul de acţiune prin agravează anemia este necunoscut, dar se presupune că interferă cu secreţia eritropoetinei native, stopează efectul eritropoietinei sau inhibă direct răspunsul măduvei la eritropoietină. Pacienţii trataţi cu IEC şi care primesc eritropoietină trebuie monitorizaţi din punct de vedere al dozelor pentru a menţine un Ht stabil.
- **neoplaziile** - pacienţii cu neoplazii necesită doze mai mari de eritropoietină.

b. Necesitatea unui consult hematologic

În cazul când sunt excluse afecţiunile de mai sus şi există răspuns inadecvat la eritropoietină, este necesar consultul specialistului hematolog.

c. Rezistenţa la eritropoietină

În aceste cazuri, anemia dializaţilor se tratează cu mijloace terapeutice pentru stimularea hematopoiezei (dar fără efecte certe):

- carnitina;
- hormoni androgeni - au însă efecte secundare numeroase, în special la femei, ceea ce le-a redus folosirea în ultimii ani;
- eficienţa hemodializei, tipul de membrană de dializă - studiile privind influenţa acestor factori sunt neconcludente şi rămân a fi rezolvate pe viitor.

6. Efecte posibil adverse ale terapiei cu eritropoietină

a. Hipertensiunea arterială

La iniţierea sau în timpul terapiei cu eritropoietină este necesară monitorizarea TA. La circa 25% din pacienţi se impune fie iniţierea terapiei antihipertensive, fie creşterea dozelor de hipotensoare. În unele cazuri, este necesară reducerea dozelor de eritropoietină. Oprirea eritropoietinei nu este necesară decât dacă HTA ia alură malignă şi nu răspunde la terapie hipotensoare agresivă + ultrafiltrare eficientă în dializă. Tratamentul antihipertensiv la pacienţii trataţi cu eritropoietină nu diferă faţă de al celor netrataţi cu EPO. Mecanismele posibile prin care se produce creşterea TA sub terapie cu eritropoietină:

- creşterea reactivităţii pereţilor vasculari la stimulii vasoconstrictori;
- creşterea volumului sanguin total şi a masei eritrocitare.

În cazul apariţiei encefalopatiei hipertensive terapia cu eritropoietină trebuie oprită până se obţine stabilitate hemodinamică.

b. Convulsii

Deşi studii mai vechi suspectează creşterea incidenţei convulsiilor la pacienţii trataţi cu eritropoietină, recent nu s-a dovedit acest lucru (cu excepţia convulsiilor din cadrul encefalopatiei hipertensive). Folosirea eritropoietinei nu este contraindicată la pacienţi cu convulsii în antecedente.

c. Tromboza accesului vascular

Considerată clasic un efect advers frecvent al terapiei cu eritropoietină, studii recente nu au dovedit acest lucru. Nu s-a putut stabili nici o corelaţie între Ht obţinut, doza de eritropoietină şi incidenţa accidentelor trombotice ale fistulelor native sau grefelor.

d. Necesarul de heparină

Dializaţii trataţi cu eritropoietină nu necesită creşterea dozelor de heparină în timpul dializei.

e. Hiperkalemia

Monitorizarea mai frecventă a potasemiei nu este necesară în timpul terapiei cu eritropoietină deoarece această terapie nu influenţează K seric.

7. Rolul transfuziilor de sânge

La pacienţii cu IRC, transfuziile de sânge sunt indicate în următoarele situaţii:

- anemie severă acută, simptomatică (ex. pierderi acute sanguine cu şoc hemoragic);
- pacienţi cu rezistenţă la eritropoietină şi care au pierderi cronice de sânge.

VII. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Termenul de osteodistrofie renală (ODR) este folosit pentru a defini patologia scheletică din IRC, adică: osteita fibroasă; osteomalacia; boala aplastică osoasă; osteoporoza; osteoscleroza.

A. PATOGENIA ODR

1. Vitamina D

Termenul include atât vitamina D_3 (colecalciferol), cât şi vitamina D_2 (ergocalciferol).

a. Sinteză

Vitamina D_3 este produsă la nivelul pielii, unde 7-dehidrotahisterolul, sub acţiunea razelor ultraviolete (UV), trece în previtamina D_3, apoi, tot sub acţiunea razelor UV, în vitamina D_3 (colecalciferol). Vitamina D_3, legată de o proteină cu înaltă specificitate (o alfa-2-globulină), suferă prima hidroxilare la nivelul ficatului, unde e transformată în $25(OH)D_3$, formă circulantă de depozit a vitaminei D în organism. La nivelul tubului

contort proximal (TCP), $25(OH)D_3$ trece în $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol, forma activă a vitaminei D_3), reacţia fiind stimulată de: parathormon (PTH), hipofosfatemie, hipocalcemie şi de condiţii fiziologice în care necesităţile de Ca sunt crescute (sarcină, alăptare, perioadă de creştere). $1,25(OH)_2D_3$ se leagă de aceeaşi proteină (dar cu afinitate mai mică decât $25(OH)D_3$) şi este transportată la nivelul intestinului, osului, rinichilor, glandelor paratiroide, pancreasului, glandelor salivare şi muşchilor striaţi.

b. Acţiune

(1) la nivelul intestinului creşte absorbţia de calciu (Ca) şi fosfor (P);

(2) la nivelul osului mobilizează Ca în prezenţa PTH şi stimulează mineralizarea osteoidului;

(3) la nivelul glandelor paratiroide are rol în reglarea sintezei de PTH, independent de valorile calcemiei.

c. Mecanismul de acţiune la nivel celular este similar altor hormoni steroidici: prin legare specifică de un receptor citosolic se formează complexul receptor-hormon, care este transportat în nucleu unde induce sinteza de ARNm, care stimulează sinteza de proteine ceea ce duce, în final, la creşterea intrării Ca2+ în celulă.

d. Deficitul de vitamină D determină: scăderea absorbţiei intestinale de Ca şi, mai puţin, de P, cu apariţia consecutivă a hipocalcemiei; hiperparatiroidism (HPTH) secundar şi hipofosfatemie; deficit de mineralizare osoasă cu apariţia osteomalaciei; miopatie proximală.

2. Parathormonul (PTH)

a. Sinteză, structură

Polipeptid cu 84 aminoacizi, este secretat ca răspuns la variaţiile calcemiei şi stimuli adrenergici. Cele mai mari modificări ale PTH apar la o calcemie între 7,5-10,5 mg/dl; modificări sub sau peste aceste limite au o mică influenţă asupra secreţiei de PTH. Molecula iniţială de PTH (GM 9500D) este secretată în sânge şi clivată la nivel renal şi hepatic în mai multe fragmente:

- fragmente carboxiterminale (C- terminale), **inactive,** GM=7000D, T1/2=15-60 min.;
- fragmentul aminoterminal, **activ biologic,** GM=3500-4000D, T1/2= 4-5 min., metabolizat la nivel hepatic

Dozarea PTH prin RIA măsoară de obicei fragmentele C-terminale, care au T1/2 mai mare; acestea, fiind metabolizate la nivel renal, sunt crescute în IRC.

b. Acţiune (prin stimularea sistemului adenilatciclazei):

(1) la nivel renal, stimulează reabsorbţia Ca^{2+} şi conversia $25(OH)D_3$ în $1,25(OH)_2D_3$;

(2) la nivelul osului creşte conversia celulelor mezenchimale în osteoclaste, creşte resorbţia osoasă, activează osteoblastele.

3. Factori patogenici implicaţi în producerea ODR

a. Hipocalcemia şi HPTH secundar, determinate de: retenţie de fosfaţi; alterarea metabolismului vitaminei D; rezistenţa scheletului la PTH; scăderea degradării PTH.

b. Defecte ale mineralizării osoase, determinate de: sinteză anormală de colagen (prin alterarea metabolismului vitaminei D); tulburări de creştere şi maturaţie osoasă; acumularea osoasă de aluminiu (Al); acumularea osoasă de magneziu (Mg); acumularea de pirofosfat; scăderea conţinutului de carbonat; depozitele osoase de oxalat.

c. Alţi factori cu rol incert: administrarea de heparină; acidoza; hipofosfatemia; acumularea osoasă de fluoruri; absenţa PTH (în cazul paratiroidectomiei totale); leziuni iatrogene: anticonvulsivante, paratiroidectomie, vitamina D.

4. Hiperparatiroidismul secundar (HPTH)

Hipocalcemia este factorul care stimulează secreţia de PTH şi determină hiperplazia glandelor paratiroide; se datorează următoarelor modificări din IRC:

a. Hiperfosfatemie

Retenţia de fosfaţi, evidentă la o rată de filtrare glomerulară <25%, produce compensator creşterea secreţiei de PTH, care scade reabsorbţia tubulară de P, cu creşterea fosfaturiei.

b. Tulburări ale metabolismului vitaminei D, manifestate prin scăderea nivelului seric al calcitriolului, care apar din fazele incipiente ale IRC şi produc scăderea absorbţiei intestinale de Ca, osteomalacie, miopatie proximală, hipocalcemie (care nu răspund la tratament cu extracte de PTH).

c. Rezistenţa scheletului la acţiunea PTH

Se datoreşte toxinelor uremice, retenţiei de fosfaţi şi deficitului de $1,25(OH)_2D_3$.

d. Nivelul de referinţă al calcemiei pentru suprimarea secreţiei de PTH

La unii uremici, nivelul prag al calcemiei, necesar pentru a produce supresia secreţiei de PTH, este mult mai mare; aceştia dezvoltă HPTH sever cu hipercalcemie şi hiperplazia glandelor paratiroide, cu secreţie autonomă de PTH.

e. Efectul inhibitor direct al $1,25(OH)_2D_3$ asupra secreţiei de PTH

Administrarea de calcitriol suprimă secreţia PTH; la nivelul glandelor paratiroide există receptori pentru calcitriol. Deficitul de calcitriol poate contribui la HPTH secundar.

5. Defectele de mineralizare a osului

Patogenia tulburărilor de mineralizare a osului este caracterizată prin:

a. Alterarea metabolismului vitaminei D: de regulă osteomalacia este refractară la tratamentul cu vitamina D3, fiind datorată acumulării aluminiului la nivel osos. Alterarea metabolismului vitaminei D are rol major în tulburările metabolismului colagenului osos.

b. Acumularea de aluminiu, care induce osteomalacie, hipercalcemie, encefalopatie, anemie. La dializaţii cu osteomalacie s-a observat creşterea conţinutului în aluminiu (Al) al osului, corelată cu gradul afectării osoase.

Clinic: dureri la nivelul coloanei, slăbiciune musculară proximală, fracturi de coaste, vertebre, pelvis, şold, deformări ale scheletului.

Biochimic: calcemie normală sau uşor crescută, concentraţia P în limitele fosfatemiei dializaţilor, $25(OH)D_3$ normală, fosfataza alcalină serică normală, calcitriol scăzut, PTH mai scăzut decât la ceilalţi dializaţi (! aluminiul se acumulează şi în glandele paratiroide, ducând la scăderea secreţiei şi eliberării PTH).

Există o diferenţă a localizării Al în oase în osteita fibroasă din HPTH secundar şi osteomalacia inclusă de Al: în primul există o distribuţie difuză, în a doua tulburare distribuţia fiind la nivelul frontului de mineralizare .

Sursele de Al sunt: apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă; cartuşele folosite în trecut pentru regenerarea apei de dializă; chelatorii de fosfaţi ce conţin Al (deşi absorbţia intestinală a Al este scăzută, Al se acumulează datorită deprimării funcţiei renale); acidul citric şi citratul de sodiu care cresc absorbţia intestinală a Al.

c. Hipofosfatemia poate apărea prin supradozaj de chelatori de fosfaţi; există o corelaţie între nivelul scăzut al produsului Ca x P seric şi osteomalacie.

d. Acidoza scade bicarbonatul din os, ducând la creşterea resorbţiei osoase; se consideră că se foloseşte calciul osos pentru a tampona circa 20 mEq acizi/zi, dar acidoza are rol minor în osteomalacie: tratamentul cu alcaline nu corectează leziunile osoase.

e. Depozitele osoase de oxalaţi apar la bolnavii cu oxaloză primară sau la cei cu „oxaloză dobândită“ (dializaţii „de cursă lungă“); este agravată de ingestia crescută de acid ascorbic. La bolnavii cu IRC oxalatul plasmatic este crescut; la dializaţi oxalemia este şi mai mare dacă ingeră > 500 mg acid ascorbic/zi. **Biopsia osoasă** evidenţiază în acest caz cristale de oxalat, creşterea osteoidului, fibroză trabeculară, celule gigante cu corpi străini (apărute ca reacţie adiacentă la cristalele de oxalat).

B. MODIFICĂRI HISTOLOGICE OSOASE

1. Osteita fibroasă

Osteita fibroasă apare prin creşterea turn-over-ului osos, asociată cu fibroză peritrabeculară; o parte din osul trabecular este înlocuit de cavităţi de resorbţie pline cu osteoclaste (lacunele lui Howship), care se umplu cu ţesut fibros.

Benzile de colagen iau o conformaţie neregulată, aspect de „ţesătură“ (în contrast cu aspectul lamelar normal); acest aranjament determină un răspuns mecanic defectuos al osului la stress şi tendinţă la osteoscleroză.

2. Osteomalacia

Osteomalacia se caracterizează printr-un exces de ţesut osteoid nemineralizat, datorită mineralizării defectuoase a matricei osoase. Caracteristică este creşterea frontului osteoidului nemineralizat. Poate apărea şi în osteita fibroasă, datorită întârzierii mineralizării osteoidului care se formează rapid.

3. Aplazia osoasă

Aplazia osoasă rezultă, de obicei, din toxicitatea aluminică. Cauza principală este inhibiţia sintezei matricei osoase, proces predominant asupra mineralizării. Este caracterizată de acumularea de osteoid exclusiv de tip lamelar, fără resorbţie accentuată şi fără fibroză endostală.

4. Leziuni scheletale mixte

Leziunile scheletate mixte apar în special la tineri, la bolnavii cu hipocalcemie, cu IRC nedializaţi, cu IRC fără tratament cu vitamina D3. Combină leziuni de osteomalacie cu leziuni de osteită fibroasă.

C. CLINICA ODR

1. Dureri osoase

Durerile osoase continue, vagi, profunde, de intensitate crescândă, sunt localizate la nivelul coloanei lombare, şolduri, genunchi, membre inferioare. Modificările radiologice (Rx) sau bioptice osoase nu se corelează cu simptomele clinice (bolnavi asimptomatici pot avea modificări Rx/bioptice mari). **Cauza:** HPTH secundar sau osteomalacia.

2. Slăbiciunea musculară

Slăbiciunea musculară este greu de evidenţiat când coexistă dureri osoase.

Interesează musculatura proximală: greutate la urcarea scărilor, la ridicarea din poziţia şezândă. **Electromiograma** (EMG) arată anormalităţi uşoare, sugestive pentru miopatie primară. **Histologic:** degenerare difuză de miofibrile, pierderea aranjării normale a benzilor de actină-miozină. **Cauza:** deficitul de vitamina D3.

3. Pruritul

Este frecvent la uremici; la majoritatea dispare odată cu instituirea dializei. **Cauze ale persistenţei:** creşterea Ca la pacienţii cu HPTH secundar sever cu hipersecreţie autonomă de PTH (HPTH „terţiar“); supradozaj de vitamina D_3; în timpul infuziei de Ca; soluţie de dializă cu concentraţie crescută de Ca^{2+}. În etiologia pruritului s-au mai

incriminat: xerosis-ul, neuropatia periferică, nivelul crescut al histaminei serice. Pruritul poate fi ameliorat prin injecţii i.v. de lidocaină, iradiere cu raze UV, tratamentul cu eritropoietină (terapia cu eritropoietină scade nivelul seric al histaminei, independent de efectul asupra hematocritului). **Tratament:** paratiroidectomie subtotală numai dacă există semne de HPTH secundar.

4. Deformări osoase

Deformările ososase sunt evidente mai ales la copii: curbarea tibiei, femurului; deviaţii osoase datorită alunecării epifizei distale a radiusului, ulnei, epifizei proximale a femurului. **Cauza:** HPTH secundar. **Rx:** zonă radiotransparentă între centrul de osificare epifizar şi metafiză, cauzată de acumularea de os slab mineralizat şi/sau ţesut fibros. Întârzierea în creştere este comună la copiii uremici; cauza probabilă este deficitul nutriţional; iniţierea dializei şi a tratamentului cu vitamina D_3 activă pot avea efecte benefice.

5. Fracturi

Fracturile reprezintă manifestarea sindromului de **„osteopenie de dializă“**. Se asociază frecvent cu encefalopatia de dializă. Cauza: osteomalacia cu leziuni costale, vertebrale, de şold etc.

6. Periartrita

Periartrita evoluează cu durere acută, tumefierea şi roşeaţa articulaţiei, a structurilor periarticulare, cu lichid articular limpede, fără cristale. **Cauza:** HPTH secundar. **Paraclinic:** fosfatază alcalină (FAlc) crescută, produs [Ca x P] seric crescut, iPTH (parathormon imunoactiv) seric crescut; **Rx:** depozite calcare periarticulare. **Biopsia sinovialei:** cristale de hidroxiapatită. **Tratament** cu AINS (fenilbutazonă, indometacin).

Paratiroidectomia are efect cert.

7. Rupturile spontane de tendoane - apar mai frecvent la nivelul tendoanelor cvadricepsului, degetelor şi au drept cauză HPTH secundar.

8. Calcifilaxia

Este un sindrom caracterizat prin necroze ischemice periferice şi calcificări vasculare: tumefierea violacee, dureroasă a pielii este urmată de ulcerare gangrenoasă a pielii degetelor, coatelor sau ţesutului adipos/muscular al coapselor. Se suprainfectează frecvent; calcificările arteriale interesează media. **Cauza:** HPTH secundar. **Tratament:** paratiroidectomie subtotală cu vindecarea leziunilor în 1-4 săptămâni.

D. BIOCHIMIA ODR

- hiperfosfatemie/hipofosfatemie;
- hipocalcemie/hipercalcemie;
- hipermagneziemie;
- creşterea FAlc; creşterea iPTH seric; scăderea $1,25(OH)_2D_3$ serice; scăderea $24,25(OH)_2D_3$ serice;
- scăderea calcitoninei; creşterea hidroxiprolinei serice; creşterea osteocalcinei; creşterea cAMP;
- creşterea Al din os; creşterea Ca şi Mg din piele.

1. Fosfatemia

Factorii ce modifică fosfatemia la dializaţi: dieta; antiacidele chelatoare de fosfaţi; răspunsul scheletului la PTH; deficienţa de vitamina D_3 activă şi tratamentul cu D_3 activă; frecvenţa, durata, eficienţa dializei; alimentaţia parenterală; ingestia de cantităţi crescute de Ca.

a. Hiperfosfatemia este frecventă la dializaţi prin: dieta bogată în P (P din dietă > 2 g/zi), chiar cu administrare concomitentă de $Al(OH)_3$, duce la hiperfosfatemie; tratamentul cu vitamina D_3 (vitamina D_3 creşte absorbţia intestinală a P); HPTH secundar; rebound al hiperfosfatemiei în perioadele interdialitice.

b. Hipofosfatemia duce şi ea la alterarea mineralizării osoase; poate apărea:

- hipofosfatemie severă în timpul vindecării osoase rapide;
- după nutriţie parenterală cu aminoacizi şi glucoză în cantitate mare.

2. Calcemia

a. Cel mai frecvent, la uremici există **hipocalcemie** care se normalizează după iniţierea dializei (cauza creşterii calcemiei în timpul dializei este necunoscută; creşterea se produce şi dacă Ca din soluţia de dializă este scăzut).

Diferiţi factori specifici dializei pot influenţa nivelul calcemiei: concentraţia Ca în dializat; rata de schimb a Ca la nivelul membranei dializorului; durata dializei; alterări în schimbul Ca între diversele compartimente ale organismului; modificări în legarea Ca de albumină; prezenţa de complexe ce conţin Ca şi care sunt mai greu dializabile decât Ca ionizat.

b. Hipercalcemia la dializaţii cronic survine în legătură cu:

- un HPTH secundar manifest sever (HPTH „terţiar"): iPTH seric foarte crescut, asociat cu semne Rx de HPTH secundar. **Cauza** posibilă: hiperplazie de glande paratiroide cu secreţie continuă de PTH!; **Tratament:** paratiroidectomie subtotală;
- osteomalacia de dializă indusă de Al; Al creşte Ca legat din plasmă şi scade Ca ionic; pe măsură ce Ca ionic scade, apare mobilizarea Ca din oase şi interstiţiu în vase, ducând la hipercalcemie. Această hipercalcemie poate fi agravată de doze mici de vitamina D_3, dietă bogată în Ca sau soluţie de dializă cu concentraţie crescută de Ca. Paratiroidectomia este **contraindicată;**
- supradozaj de vitamina D_3, administrare de Ca oral, soluţie de dializă cu Ca crescut.

3. Hipermagneziemia

Este frecventă la dializaţi, rinichiul intervenind în homeostazia Mg. Absorbţia intestinală de Mg este normală la uremici.

a. Cauze: ingestie crescută din dietă; abuz de laxative ce conţin Mg sau antiacide chelatoare de fosfaţi, care conţin şi $Mg(OH)_2$; dializat cu concentraţie crescută de Mg.

b. Efecte

- hipermagneziemia acută suprimă secreţia de PTH şi are efect benefic; hipermagneziemia cronică nu are acelaşi efect supresor pe PTH deoarece hipocalcemia - asociată hipomagneziemiei cronice - stimulează secreţia de PTH;
- pe termen lung, hipermagneziemia cronică se asociază cu creşterea Mg în oase şi defecte de mineralizare.

4. PTH-ul seric

La majoritatea uremicilor dializaţi, PTH seric este crescut (în special fragmentele C-terminale). Nu există o corelaţie între nivelul crescut al PTH seric şi intensitatea osteitei fibroase. O parte din dializaţi au hipercalcemie şi PTH seric foarte crescut, această asociere caracterizând HPTH „terţiar", autonom.

5. Fosfataza alcalină

Este folosită ca indicator al activităţii osteoblastice crescute. Nivelul ei seric poate fi folosit pentru monitorizarea terapiei ODR cu vitamina D_3 şi preparate de Ca. Uremicii dializaţi pot avea afectare osoasă în cadrul ODR fără modificarea fosfatazei alcaline.

Activitatea crescută a FAlc se corelează cu gradul afectării histologice din osteita fibroasă, dar nu şi cu gradul afectării histologice din osteomalacie.

6. Hidroxiprolina serică

Este crescută la dializaţi, atât cea liberă, cât şi cea legată de peptide. Este folosită ca indice al turnover-ului crescut al colagenului şi al resorbţiei osoase.

7. AMPc

Concentraţia plasmatică este crescută la uremici şi la dializaţi, dar creşterea nu este corelată cu severitatea HPTH secundar.

8. Osteocalcina

Este o proteină necolagenică sintetizată de osteoblaste şi eliberată în plasmă. Concentraţia sa plasmatică reflectă turnover-ul osos. Se corelează cu gradul de fibroză peritrabeculară, cu FAlc, PTH şi $25(OH)D_3$.

9. Aluminemia plasmatică

Nivelul aluminemiei plasmatice reflectă o „încărcare recentă" şi nu se corelează cu Al stocat în ţesuturi. Al plasmatic crescut revine încet la normal în săptămâni-luni după încetarea ingestiei de Al. Al plasmatic este avid pentru legarea de transferină şi albumină, de aceea în timpul hemodializei se înregistrează o uşoară creştere a aluminemiei, chiar când soluţia de dializă este fără Al.

- Normal, Al plasmatic=2-8 µg/l (74-296 micromol/l);
- Al plasmatic între 40-55 µg/l= risc scăzut de toxicitate;
- Al plasmatic peste aceste valori = risc foarte mare de toxicitate aluminică şi de afectare osoasă.

La pacienţii cu Al plasmatic între 150-170 µg/l se poate face **testul cu desferoxamină.** Paratiroidectomia efectuată la bolnavii cu osteită fibroasă şi Al plasmatic crescut au risc mare de a favoriza dezvoltarea osteomalaciei postoperator, deoarece scăderea PTH reduce rata turnover-ului osos şi Al se depune pe frontul de mineralizare. Rata crescută a turnover-ului osos şi concentraţia serică mare a PTH au efect protector împotriva deteriorării osoase Al-induse. La aceşti bolnavi, terapia cu desferioxamină postoperator are eficienţă mai mică, deoarece în absenţa PTH, mobilizarea Al din oase se face cu dificultate.

E. RADIOLOGIA ÎN ODR

1. Eroziunile subperiostale reprezintă cea mai frecventă modificare Rx a HPTH secundar; apar la falange, pelvis, terminaţia distală a claviculelor, suprafaţa inferioară a coastelor, femur, mandibulă, craniu.

Diagnostic pozitiv prin: examen Rx; în 40-50% din cazuri se evidenţiază resorbţie osoasă crescută la biopsie.

Când se asociază excesul de Al, vindecarea prin tratament cu D3 activă/paratiroidectomie poate să nu se producă: este necesar tratamentul excesului aluminic înaintea oricărei terapii; prezenţa eroziunilor periostale nu exclude coexistenţa bolii osoase induse de Al!

2. Craniu - leziunile dau 4 tipuri de modificări radiologice:

a. difuză, cu aspect de „ground glass" - sticlă mată, cu pierderea marginilor găurilor vasculare şi a canalelor venoase diploice;

b. difuză, cu aspect granular, cea mai frecventă; reprezintă o reţea de spaţii largi resorbite pe tăblia craniană.

c. defecte focale radiotransparente, cu diametrul de 1-3 cm, care se pot asocia cu a sau b;

d. arii focale de scleroză.

3. Reacţia periostală (neoformarea de os periostal) apare la 10% din uremicii dializaţi cu HPTH secundar. Are aspect de strat extern subţire de os neoformat separat de periostul original printr-o zonă clară; cu timpul osul cortical se poate îngroşa pe măsură ce osul nou format se uneşte cu cel vechi.

Localizare frecventă la metatarsiene, pelvis, tibia distală, mâini.

4. Alterări ale zonei de creştere apar la copiii cu HPTH secundar sau la cei cu rahitism; modificările osoase din cele două afecţiuni trebuie diferenţiate; spre deosebire de rahitism, în HPTH secundar nu apare lărgirea zonei epifizare, iar neregularitatea zonei radiotransparente metafizare este foarte marcată, se extinde lateral, se asociază cu resorbţie subperiostală corticală; modificările HPTH secundar apar la copiii > 10 ani, cele de rahitism < 5 ani; în HPTH secundar zona radiotransparentă se datoreşte acumulării de ţesut fibros, în rahitism acumulării de ţesut cartilaginos. La copiii cu IRC nedializaţi apare alunecare epifizară asimptomatică sau dureroasă.

5. Osteoscleroza se datoreşte îngroşării şi creşterii numărului de trabecule în osul spongios; apare în special la corpii vertebrali, pelvis, coaste, craniu, oase lungi; este mai frecventă la tineri.

La nivelul coloanei vertebrale produce aspectul clasic de „rugger jersey“, cu benzi dense alternând cu benzi clare.

6. Osteomalacia prezintă rar modificări Rx tipice:

- pseudofracturi (zonele Looser): benzi transparente, perpendiculare pe axul lung al osului; de obicei sunt localizate la nivelul pelvisului, scapulei, oaselor lungi;
- protruzio acetabuli;
- necroză aseptică de cap femural (mai frecventă la bolnavii transplantaţi).

7. Osteopenia

La examenul Rx apare scăderea densităţii osoase. Se poate datora osteomalaciei sau osteoporozei. **„Sindromul de osteopenie de dializă“** este caracterizat prin scăderea masei osoase, dureri osoase şi/sau fracturi, în afara manifestărilor Rx de osteomalacie sau de osteită fibroasă. **Rx:** spaţiu medular lărgit. Nu se vindecă după paratiroidectomie sau tratament cu vitamina D.

F. ALTE EXPLORĂRI

1. Măsurarea conţinutului mineral al osului se face prin:

- absorbţie fotonică combinată cu examene radiografice detaliate; se poate folosi şi la determinarea Ca total al organismului. Se folosesc I^{125} şi $Americium^{241}$ care emit fotoni cu lungimi de undă specifice şi energie joasă;
- scintigrama întregului schelet.

2. Indexul metacarpian (I.M.) se obţine prin măsurarea dimensiunilor corticalei osului metacarpian pe filmele radiografice (al 2-lea metacarpian stâng):

$$\text{I. M.} = \frac{\text{grosimea corticalei}}{\text{grosimea totală a osului}}$$

3. Scintigrama osoasă cu Tc^{99m} difosfat detectează modificările osoase şi evoluţia lor sub tratament; difosfatul se acumulează în zonele osoase cu turn-over crescut şi flux

sanguin crescut. Captarea crescută a difosfatului simetric la nivelul întregului schelet este o manifestare a osteitei fibroase.

În cazul osteomalaciei, scintigrama este o metodă foarte sensibilă de detectare a fracturilor multiple, chiar în absenţa prezenţei lor pe radiografiile standard. Poate fi folosită şi pentru detectarea calcificărilor extrascheletice, în ţesuturile moi, cum ar fi plămânul.

4. Calcificările ţesuturilor moi se datorează: produsului [Ca x P] crescut; HPTH secundar; hipermagneziemiei; alcalozei; injuriei locale a ţesuturilor.

Compoziţia calcificărilor viscerale diferă de cea a depozitelor de calciu periarticulare, intratumorale sau vasculare. **Calcificările viscerale** sunt compuse din microcristale amorfe ce conţin Ca, Mg şi P (asemănătoare cristalelor de whitlockite). **Depozitele de Ca periarticulare** constau în apatită ce conţine carbonat (asemănătoare celei din os); aceste cristale induc reacţie inflamatorie mai frecvent decât microcristalele amorfe. Calcificările pot afecta sclera (keratopatia în bandă), conjunctiva, pielea, ţesuturile moi periarticulare sau chiar spaţiul intraarticular (condrocalcinoza). **Calcificările miocardice** pot avea consecinţe clinice dramatice: insuficienţă cardiacă, tulburări de conducere. **Calcificările pulmonare** se pot asocia cu tulburări de ventilaţie-perfuzie.

Calcificările vasculare pot fi de două categorii:

- intimale (asemănătoare celor din ateroscleroză): la nivelul arterelor mari şi aortei;
- ale mediei, tipice uremiei, la nivelul arterelor medii şi mari.

Nu duc de obicei la îngustarea lumenului, dar fac dificilă efectuarea abordului vascular şi folosirea sa ulterioară, repetată, în cursul hemodializei. Calcificările mediei arteriale se pot asocia cu sindromul de calcifilaxie. Calcificările ţesuturilor moi se corelează cu valori crescute ale [Ca x P] şi PTH seric.

Din motive neexplicate, copiii uremici dezvoltă foarte rar calcificări ale ţesuturilor moi.

G. PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL ODR

1. Obiectivele tratamentului: suprimarea HPTH secundar; menţinerea unei mineralizări normale a osteoidului; menţinerea concentraţiilor sanguine ale Ca, Mg şi P în limite apropiate normalului; prevenirea calcificărilor extraosoase; prevenirea toxicităţii aluminice.

2. Măsuri generale de tratament al ODR: prevenirea hiperfosfatemiei; suplimentarea de Ca în dietă; folosirea unei soluţii de dializă cu o concentraţie adecvată de Ca; prevenirea hipermagneziemiei prin scăderea excesului din dietă şi folosirea unor soluţii de dializă cu compoziţie adecvată de Mg; H_2O folosită în dializă să conţină minimum de fluoruri şi Al; administrarea raţională a heparinei.

a. Controlul hiperfosfatemiei

O dietă cu P > 1-1,2 g/zi poate duce la hiperfosfatemie chiar dacă se administrează concomitent cantităţi crescute de $Al(OH)_3$. Recomandăm o dietă cu 800-1000 mgP/zi (reducerea moderată a P din dietă) asociată cu administrarea de chelatoare de fosfaţi la fiecare masă. Ideal este să se menţină P în predializă între 4,5-6 mg/dl.

Chelatorii de fosfaţi:

(1) geluri ce conţin Al; cele mai folosite sunt $Al(OH)_3$ şi carbonat de Al:

- se găsesc sub formă de gel lichid, capsule;
- sunt absorbabile, existând risc de acumulare a Al.

(2) $CaCO_3$ - poate fi o alternativă a $Al(OH)_3$:

- doze: 4-12 g/zi;
- efecte secundare: hipercalcemie, constipaţie;
- când este administrat ca chelator de fosfaţi, spre deosebire de cazurile când se administrează ca supliment de Ca, trebuie administrat la mese în funcţie de nivelul P; în acest fel, riscul hipercalcemiei scade;
- riscul major este hipercalcemia severă în cazul administrării concomitente de calcitriol;

(3) $MgCO_3$ poate înlocui $Al(OH)_3$.

Terapia cu chelatoare de fosfaţi se face sub monitorizarea strictă a Ca seric şi P seric. Unii bolnavi nu necesită tratament cu chelatoare de fosfaţi, alţii necesită doze foarte mari. Supradozajul determină hipofosfatemie şi depleţie de fosfaţi, agravarea afectării osoase şi osteomalacie.

b. Adaptarea concentraţiei de Ca în soluţia de dializă

Concentraţia standard a Ca în soluţia de dializă este de 3-3,5 mEq/1 (1,5-1,75 mmol/l) concentraţia considerată optimă pentru scăderea incidenţei afectării osoase din ODR. Folosirea de concentraţii mai mari nu este benefică în prevenirea afectării osoase din ODR şi creşte riscul depozitării extrascheletice a Ca.

c. Suplimentarea de Ca în dietă

O dietă cu 1,5-2g Ca/zi este suficientă pentru a preveni o balanţă negativă a Ca; suplimentarea cu Ca se poate face prin administrarea de $CaCO_3$, care suprimă HPTH secundar şi îmbunătăţeşte mineralizarea osoasă.

Doza de Ca poate fi scăzută dacă se administrează o formă de vitamina D3 activă (calcitriol sau alfa $1(OH)D_3$).

d. Prevenirea hipermagneziemiei

Concentraţia de Mg din soluţia de dializă este de 0,5 mEq/l, ceea ce face ca nivelul crescut al magneziemiei din predializă să se apropie de normal, iar Mg din schelet să scadă. Medicamentele care conţin Mg (laxative, antiacide) sunt contraindicate în IRC.

e. Defluorurarea apei de dializă

Fluorul este excretat de rinichi. Pe măsură ce funcţia renală diminuă, fluorul se acumulează în organism, în special în oase. Exista o corelaţie strânsă între conţinutul în fluor al osului şi durata dializei pe de o parte, şi modificările histologice şi radiologice de osteodistrofie, pe de altă parte; incidenţa leziunilor osoase a scăzut după îndepărtarea fluorurilor din apă.

f. Diminuarea concentraţiei de Al din apă

O concentraţie de Al > l0 µg/l în apa folosită pentru prepararea soluţiei de dializă creşte incidenţa osteomalaciei. Defectarea instalaţiei de purificare a apei se poate însoţi de creşterea importantă a Al în apă; monitorizarea aluminemiei pacienţilor dializaţi poate indica acest lucru: o creştere > 50 µg/1 la toţi dializaţii sugerează o defecţiune în sistemul de purificare a apei, în timp ce o creştere numai la o parte din dializaţi sugerează supradozaj de Al din dietă.

g. Heparina

În doze crescute modifică mineralizarea osoasă; folosirea de doze mai mici şi hemodializa cu durată mai scurtă scad riscul demineralizării.

3. Măsuri specifice de tratament ale ODR

a. Vitamina D

O parte din dializaţi dezvoltă afectare osoasă, în ciuda restricţiei dietetice de fosfaţi

şi a suplimentării orale de Ca; unii prezintă semne de HPTH secundar, alţii osteomalacie sau boală aplastică osoasă.

La cei cu **HPTH secundar** este necesar tratament cu diferite forme de vitamina D: $25(OH)D_3$, 1-alfa$(OH)D_3$ sau $1,25(OH)_2D_3$; administrarea unuia din aceste preparate duce la corectarea clinică şi radiologică a leziunilor osoase, scăderea fosfatazei alcaline, scăderea PTH seric.

În primele 1-2 săptămâni de tratament, P seric scade sau rămâne nemodificat, în pofida creşterii absorbţiei P produse de vitamina D, sugerând folosirea şi pentru remineralizarea osoasă; ulterior, pe măsură ce rata de remineralizare scade, continuarea stimulării absorbţiei intestinale a Ca şi P poate duce la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, ceea ce necesită oprirea tratamentului cu vitamina D.

Dozele sunt diferite pentru diversele forme de vitamina D:
- vitamina D_2 (ergocalciferol) 0,25-5 mg/zi (10.000-200.000 UI/zi);
- calcitriol $[1,25(OH)_2D_3]$ 0,25-1 μg/zi;
- 1 alfa hidroxiD_3 [l-alfa$(OH)D_3$] 0,25-0,5 μg/zi;
- calcifediol $[25(OH)D_3]$ 20-50 mg/zi.

Există 2 categorii de bolnavi cu afectare osoasă, care **nu răspund** la terapia cu diferite forme de vitamina D:

- bolnavi cu PTH seric foarte crescut şi osteită fibroasă la biopsia osoasă, cu calcemie normală sau crescută înainte de tratamentul cu vitamina D şi extrem de crescută după câteva săptămâni de tratament cu vitamina D. Aceştia au hiperplazie paratiroidiană marcată cu creşterea nivelului prag al calcemiei care să suprime secreţia de PTH. **Tratament:** paratiroidectomie sau tratament i.v. cu calcitriol („paratiroidectomie medicală"), dar numai după excluderea toxicităţii aluminice.
- bolnavi cu osteomalacie sau boală aplastică osoasă, care sub tratament cu vitamina D dezvoltă rapid hipercalcemie; biopsia osoasă indică toxicitatea aluminică drept cauză.
- Alte cauze de lipsă de răspuns la terapia cu vitamina D: acumularea toxică de fier, siliciu, oxalaţi.

b. Paratiroidectomia subtotală/totală

Duce la regresia majorităţii simptomelor de HPTH secundar. În prezent, prin utilizarea de preparate de vitamina D_3 activă, indicaţiile paratiroidectomiei au scăzut.

Indicaţii speciale: hipercalcemia, asociată cu semne neurologice, HTA severă, osteită fibroasă la biopsia osoasă, PTH seric crescut, alte semne de HPTH; calcifilaxia (ulceraţii ale pielii şi calcificări vasculare); prurit rebel, generalizat; calcificări progresive extrascheletice; hiperfosfatemie importantă rezistentă la tratament.

Tehnici chirurgicale:

- **Subtotală:** se lasă pe loc aproximativ 40-60 mg ţesut glandular paratiroidian.

Există risc de recurenţă a HPTH, de aceea se recomandă marcarea ţesutului restant cu un clips metalic sau sutură cu mătase neagră pentru acces chirurgical mai uşor ulterior.

- **Totală cu autotransplantarea paratiroidei:** excizia tuturor glandelor paratiroide (număr variabil de 2 la 6); conservarea la frig a unei părţi din ţesut cu reimplantare în multiple „buzunare" pe faţa laterală a muşchilor flexori ai antebraţului mâinii nedominante.

Evoluţia postoperatorie este grevată de apariţia unor **complicaţii:**

- **Hipocalcemia** este cea mai importantă complicaţie postoperatorie. După paratiroidectomie se produce scăderea dramatică a Ca seric; în absenţa PTH, influxul Ca în os creşte semnificativ; gradul de hipocalcemie este corelat cu severitatea osteitei fibroase.

● **Hipocalcemia** predispune la tetanie şi convulsii, care apar postoperator, după primele dialize (datorită alcalozei indusă de dializă), putând evolua cu fracturi multiple (scapulă, claviculă, femur). Este obligatorie administrarea pre- şi postoperator, 4-6 zile, de calcitriol 0,5-1 μg/zi per os sau 1,5-2 μg i.v. (Calcijex) în timpul şedinţei de dializă. Se administrează de asemenea $CaCO_3$ (aport necesar de 1-2 g Ca).

● **Sindromul de „os flămând"** („hungry bone") denumeşte asocierea **hipocalcemiei** apărute postparatiroidectomie cu **hipomagneziemie** şi **hipofosfatemie**, cu predominanţa formării osoase asupra resorbţiei. Impune terapie cu doze mari de Ca şi vitamina D până la refacerea osului.

● **Hiperkaliemia** - PTH deţine un rol important în reglarea homeostaziei K+. Hiperkaliemia, chiar uşoară, la un dializat, postoperator, asociată cu hipocalcemia, determină modificări EKG importante.

● Existenţa **osteomalaciei simptomatice** după paratiroidectomie semnifică o indicaţie eronată pentru intervenţia chirurgicală, cauza hipercalcemiei preoperatorii fiind intoxicaţia cu Al.

c. Tratamentul afectării osoase induse de aluminiu: identificarea sursei de Al; purificarea apei de dializă; interzicerea antiacidelor ce conţin Al ($Al(OH)_3$, carbonat de Al, sucralfat) şi înlocuirea cu $CaCO_3$ sau $MgCO_3$; evitarea substanţelor care cresc absorbţia Al: acid citric, citrat de sodiu; tratament cu agenţi chelatori.

Desferoxamina creşte eliminarea Al prin două mecanisme:

- mobilizează Al din depozitele tisulare, crescând concentraţia serică;
- creşte fracţia ultrafiltrabilă de Al plasmatic.

Al plasmatic este legat de proteine în proporţie de 80-90%, restul fiind fracţiunea ultrafiltrabilă care se epurează puţin prin dializă. După administrare de desferioxamină se formează complexe de aluminoxamină şi feroxamină care sunt mai uşor dializabile, mai ales prin membranele cu porozitate mare. Tratamentul scade conţinutul în Al al osului, iar bioptic se înregistrează îmbunătăţirea mineralizării osoase. Efectele secundare ale drogului sunt severe şi frecvente: hipotensiune, encefalopatie, reacţii alergice cutanate, toxicitate retiniană şi auditivă, trombocitopenie. Doza de siguranţă este de 5-15 mg/kg i.v. la 7-10 zile, în timpul şedinţei de dializă.

VIII. TRATAMENTUL CONVENŢIONAL AL IRC

A. CONSIDERAŢII GENERALE

Înainte de a prezenta elementele esenţiale ale terapiei convenţionale ale IRC, amintim importanţa acurateţii diagnosticului de IRC. În cazul glomerulopatiilor, erorile sunt, de obicei, în exces. Este adesea vorba de glomerulonefrite acute în perioada de stare, care sunt etichetate greşit ca IRC: bolnavul este oliguric, hipertensiv, cu edeme şi valori crescute ale retenţiei azotate. Se poate adăuga anemia, urmare a unei sângerări digestive de cauză iatrogenă pe un ulcer mai vechi sau urmare a unei eventuale terapii anticoagulante pentru o presupusă glomerulonefrită rapid progresivă. Alteori anemia poate fi secundară unei sângerări cu alt sediu, inclusiv renal. Sângerarea digestivă poate, la rândul ei, creşte valorile retenţiei azotate. Criteriile de diferenţiere a diagnosticului sunt, uneori, anamnestice; certitudinea ne este dată de evoluţia bolii. Ca regulă, o hemogramă normală exclude IRC. Dacă anemia lipseşte, valorile crescute ale retenţiei azotate sunt de origine extrarenală.

În cazul pielonefritei cronice, o acutizare semnificativă a fenomenelor infecţioase poate căpăta aspectul clinic de pielonefrită acută, cu creşteri importante ale valorilor retenţiei azotate dar, de regulă, fără anemie. Uneori terapia convenţională este depăşită de rapiditatea instalării/acutizării fenomenelor de prăbuşire a funcţiei renale, ceea ce impune instalarea terapiei de substituţie, cu precizare ulterioară a diagnosticului. Un exemplu în acest sens îl constituie endocardita bacteriană cu atingere renală care poate avea aspect de pielonefrită acută descendentă, glomerulopatie cu evoluţie imprevizibilă, abces renal etc.

În cazul evoluţiei printr-un episod pielonefritic acut hipertoxic, uropatia obstructivă impune hemodializa şi terapia antiinfecţioasă energică. Ridicarea ulterioară a obstacolului poate reduce gradul de insuficienţă renală (valorile retenţiei azotate pot reveni ulterior la normal, iar leziunile interstiţiale se pot remite).

Diagnosticarea precoce a tulburărilor metabolismului calciului (exemplu: hiperparatiroidism, sarcoidoză, sindrom milk-alcali) poate opri sau atenua evoluţia unei IRC.

Desigur, situaţiile clinice sunt extrem de diferite. Ca regulă generală, **glomerulopatiile nu beneficiază de terapie patogenică dacă au ajuns în stadiul de IRC.** Excepţie fac: glomerulopatia din LES şi alte glomerulopatii secundare. **Nefropatiile interstiţiale bacteriene reprezintă o „cauză tratabilă" de IRC, dar rezultatele terapiei sunt slabe,** chiar dacă medicaţia antimicrobiană este corect condusă. Concentraţia urinară a antibioticelor atinge rar niveluri bactericide din cauza leziunilor tubulare, iar vindecarea (iluzorie?) a leziunilor interstiţiale se face prin leziuni fibrosclerotice care agravează disfuncţionalitatea renală.

Menţionăm importanţa elementelor supraadăugate (dezechilibre hidroelectrolitice, insuficienţă cardiacă, hemoliză etc.) care pot agrava o IRC sau, pe fondul unei nefropatii cronice „stabile", pot crea tabloul fals al unei IRC. Astfel spus, „azotemia extrarenală" poate fi etichetată ca IRC.

În prezentarea terapiei convenţionale vom căuta să precizăm relaţia între diferitele boli renale şi eventualele elemente ale disfuncţiei pe care o produc. Această diversitate este semnificativă în stadiul compensat al IRC şi reia discuţiile privitoare la teoria nefronului intact. Cu cât gradul IRC creşte, diferenţele sindromului IRC, în funcţie de etiologie, se şterg; în stadiul uremic sunt, de regulă, absente.

B. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI CONVENŢIONAL ÎN IRC sunt: să întârzie intrarea în hemodializă controlând factorii de progresie ai IRC (în special HTA, aportul protidic, aportul de sare); să prevină eventualele riscuri, cum ar fi vaccinările; să pregătească bolnavul pentru HD, atunci când este nevoie; să prevină unele complicaţii ale IRC: hiperparatiroidismul, anemia; să evite medicamentele sau alte substanţe nefrotoxice; să protejeze vasele pentru a avea abord vascular necesar HD.

Două sunt elementele clinice importante care pot sugera un **prognostic favorabil:** diureza peste 1000 ml/24h şi absenţa HTA. Modificările hidroelectrolitice şi acidobazice sunt relativ uşor de corectat, dar pentru o perioadă scurtă. Agravarea acestor tulburări are un singur tratament: hemodializa.

C. PROFILAXIA PROGRESIEI IRC

1. Dieta

Prescripţiile nutriţionale din IRC au drept scop limitarea efectului presiunilor şi fluxurilor glomerulare crescute şi prevenirea tulburărilor metabolismului fosfocalcic şi a ODR. O dietă hipoproteică şi restrictivă în fosfaţi, aplicată încă din fazele precoce ale

IRC, s-a dovedit a încetini progresia IRC şi a preveni ODR. Încetinirea progresiei IRC prin măsuri dietetice diferă în funcţie de:

- boala etiologică de bază: progresia către IRC este mai rapidă în GNC (datorită leziunilor renale persistente prin mecanisme mediate imun) şi în boala polichistică renală (datorită creşterii continue a chisturilor);
- prezenţa HTA - grăbeşte evoluţia;
- proteinuria de rang nefrotic corticorezistentă se însoţeşte de o deteriorare mai rapidă a funcţiei renale; acest efect se datorează mai mult tulburărilor endocrine şi metabolice asociate sindromului nefrotic decât proteinuriei per se;
- gradul deteriorării funcţiei renale în momentul aplicării unei diete hipoproteice. Cele mai bune rezultate se obţin când dieta hipoproteică se aplică din fazele precoce (creatinină sanguină 1,5-2 mg/dl), tardiv (creatinină sanguină > 4mg /dl) efectul fiind mai slab.

Complianţa dietei hipoproteice trebuie controlată prin istoricul bolnavului, măsurarea proteinelor serice şi a proteinelor urinare, a ureei sanguine (reflectă aportul proteic) şi a ureei urinare (reflectă gradul deteriorării funcţiei renale), măsurători antropometrice. Prin acestea se verifică dacă dieta hipoproteică nu duce la depleţie progresivă de proteine sau malnutriţie.

2. Alte măsuri profilactice

a. Tratamentul HTA

Reducerea valorilor TA menţine funcţia renală şi prelungeşte evoluţia IRC.

HTA produce vasoconstricţie şi scleroză vasculară glomerulară, crescând presiunea şi fluxul în capilarele glomerulare, având ca traducere morfologică leziuni mezangiale şi de glomeruloscleroză.

Anumite medicamente antihipertensive pot avea efecte hemodinamice nedorite: combinaţia hidralazină + rezerpină + furosemid sau clonidină + dihidralazină + furosemid scad efectiv tensiunea dar, prin efectul dilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea capilară intraglomerulară, agravând leziunile glomerulare.

Enalaprilul, prin efectul vasodilatator predominant pe arteriola eferentă, are efecte favorabile asupra leziunilor renale, scăzând TA sistemică, presiunea hidrostatică glomerulară, proteinuria.

Alte antihipertensive cu efect favorabil:

- nifedipina 20 - 60 mg/zi;
- verapamil 80 - 160 mg/zi;
- diltiazem 30 - 180 mg/zi;
- captopril 25 - 100 mg/zi;
- enalapril 5 - 40 mg/zi.

b. Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfocalcic

Hiperfosfatemia secundară hipofosfaturiei este factorul esenţial al tulburărilor din ODR. Ea poate apărea încă din fazele precoce ale IRC (înainte de depistarea unei scăderi semnificative a RFG) şi este iniţial tranzitorie şi postprandială, ulterior devenind permanentă.

Prevenirea ODR se începe din fazele precoce ale IRC (RFG 30-70 ml/min) prin:

- scăderea fosfaţilor din dietă la 600-700 mg/zi;
- calciu în dietă 1000-1500 mg/zi;
- administrarea de metaboliţi ai vitaminei D:

- 1,25 $(OH)_2D_3$ 0,5-1 μg/zi
- 1alfa $(OH)D_3$ 0,5-1 μg/zi.

c. Tratarea tulburărilor metabolismului acidului uric

În IRC acidul uric sanguin este crescut şi excreţia sa bazală este redusă. Deşi rinichiul reprezintă calea principală a eliminării acidului uric, creşterea lui în sânge nu este un factor predictiv al RFG datorită creşterii excreţiei sale extrarenale în fazele avansate ale IRC (10-30% din uratul total se elimină prin intestin unde este degradat de uricazele bacteriene). De aceea hiperuricemia este moderată în fazele avansate ale IRC. Deşi teoretic ar contribui la progresia leziunilor renale prin depozitele de uraţi în interstiţiu (fibroză interstiţială), practic acest lucru apare foarte rar. Ca urmare, hiperuricemia este nedăunătoare, mai ales în prezenţa dietei hipoproteice. Necesită tratament cu allopurinol (100 mg/zi cu reducere la 50 mg/zi când RFG scade <10 ml/min) doar dacă acidul uric sanguin depăşeşte 10 mg/dl.

D. TRATAMENTUL IRC

Tratamentul conservator al IRC se aplică până în momentul necesităţii tratamentului dialitic (creatinina sanguină 8-10 mg/dl, RFG 10-50% din normal).

Componentele IRC care necesită tratament sunt: HTA; tulburările hidroelectrolitice; ITU; obstrucţia tractului urinar; insuficienţa cardiacă congestivă.

1. Diagnosticul şi tratamentul cauzelor reversibile care agravează IRC

Decelarea şi tratarea factorilor reversibili ce ar putea contribui la agravarea IRC sunt foarte importante. Acest lucru se aplică la pacienţii cu deteriorare rapidă, inexplicabilă a funcţiei renale. Evoluţia IRC este mai **lentă** în nefropatiile interstiţiale, nefrocalcinoză, obstrucţii parţiale, nefropatia Ig A; **intermediară** în GNC, sindromul Alport; **rapidă** în diabetul juvenil, GN extracapilară, vasculite.

a. Deshidratarea

Cauze: vărsături, diaree; transpiraţii în climat cald; supradozaj de diuretice; scăderea aportului de lichide; boli renale ce predispun la pierderi renale de apă şi electroliţi: nefropatia analgetică, boala polichistică renală, acidoza tubulară renală; febră.

Cauzele corectabile ale vărsăturilor (intoxicaţie digitalică, boli abdominale coexistente, alcoolism) sau ale pierderilor electrolitice renale (abuz de diuretice, alcaloza metabolică acută din cadrul vărsăturilor, hiperglicemia necontrolată, cetoacidoza diabetică, administrarea de agenţi osmotici neresorbabili, de exemplu manitol) trebuie controlate şi tratate/evitate.

(1) **Diagnosticul** depleţiei de volum (însoţită frecvent de azotemie prerenală) în IRC se face pe criterii clinice: scăderea turgor-ului cutanat; uscăciunea globilor oculari; absenţa transpiraţiei axilare, uscăciunea mucoaselor; dereglare circulatorie ortostatică (modificarea TA şi AV cu > 15% la trecerea din clino în ortostatism); scăderea presiunii venoase centrale < 5 mmHg; presiune pulmonară medie scăzută (<7 mmHg).

(2) **Laborator:** creşterea recentă a Ht şi a concentraţiei proteinelor totale; creştere disproporţionată a ureei serice faţă de creatinina serică (raport >10/1); urină relativ concentrată.

(3) **Tratamentul** constă în aport adecvat de lichide şi electroliţi, la nevoie i.v., până se restabileşte diureza (> 40 ml/oră) sau până la un total de 3000 ml/24 ore. Ulterior pacientul trebuie reevaluat clinic şi paraclinic pentru a preveni supraîncărcarea cu lichide. La un aport de peste 3000 ml/24 ore, datorită capacităţii renale scăzute de a ex-

creta apa liberă şi electroliţii, mai ales la pacienţii trataţi cu diuretice sau dietă hiposodată, există riscul intoxicaţiei cu apă

b. Infecţii de tract urinar (ITU)

De obicei, ITU necomplicate nu reprezintă o cauză frecventă a progresiei IRC. ITU pot agrava IRC şi necesită tratament cînd se asociază cu anomalii urologice, calculi, obstrucţie postrenală sau vezică neurologică. Pentru diagnostic sunt necesare: examen clinic, radiografie renală simplă, echografie abdominală, uneori tomografie computerizată. De obicei nu se efectuează urografie intravenoasă pentru că agravează funcţia renală.

La pacienţii cu IRC secundară unei nefropatii interstiţiale nespecifice bacteriene există frecvent bacteriemie, microabcese intrarenale sau necroză papilară. Tratamentul constă în corecţie chirurgicală şi antibioterapie conform antibiogramei (germenii sunt adesea multirezistenţi). În absenţa antibiogramei, se administrează gentamicină (în doze adecvate gradului de afectare renală) şi/sau peniciline sau cefalosporine cu spectru larg. Este necesară monitorizarea creatininei serice pe parcursul tratamentului.

c. Obstrucţia de tract urinar

Cauze: necroză papilară diabetică; necroză papilară în abuzul de fenacetină; litiază ureterală; hiperplazie de prostată; stricturi uretrale; retenţie vezicală la cei ce fac tratament cu antidepresive triciclice.

(1) **Diagnosticul paraclinic** se stabileşte prin:

- ecografie reno-vezicală (trebuie repetată după 24-48 de ore întrucît distensia poate fi absentă în primele ore ale obstrucţiei);
- radiografie renală simplă: calculi, papile calcificate.

(2) **Clinica** este de obicei atipică sau absentă.

d. Insuficienţa cardiacă congestivă

Produce scăderea RFG prin scăderea DC. Dacă există semne clinice de congestie (dispnee cu ortopnee, revărsat pleural, jugulare turgescente, hepatomegalie cu reflux hepatojugular, edeme ale membrelor inferioare, congestie pulmonară etc.) trebuie făcut **diagnosticul diferenţial** cu:

- congestie circulatorie extracardiacă;
- insuficienţă miocardică intrinsecă sau ambele.

Metode: măsurarea DC sau a timpilor de circulaţie (metode invazive) sau prin ecocardiografie (măsurarea fracţiei de ejecţie: scăzută în insuficienţa miocardică - de exemplu IMA), normală în congestia circulatorie extracardiacă - exemplu supraîncărcare volemică).

(1) **Cauze** ale insuficienţei cardiace (de identificat şi tratat): IMA, frecvent indolor la diabetici; BCI; HTA; alcoolism; amiloidoză; pericardita.

(2) **Tratamentul** congestiei circulatorii de cauză extracardiacă constă în administrarea de diuretice de ansă şi restricţie lichidiană. Dacă nu este posibilă diferenţierea dintre cele 2 cauze şi pacientul rămâne simptomatic după administrarea de diuretice şi controlarea TA, se face tratament de probă cu tonicardiace. Atât pentru tratamentul HTA, cât şi al ICC se pot folosi IEC (captopril, enalapril) care scad postsarcina, dar necesită reducerea dozei în funcţie de stadiul IRC pentru că IEC se elimină renal.

Anemia contribuie rar la insuficienţa cardiacă (dacă Hb este > 7 g/dl), cu excepţia vârstnicilor sau a pacienţilor cu BCI. IRC nu reprezintă o contraindicaţie pentru chirur-

gie coronariană. Coronarografia trebuie evitată datorită capacităţii substanţelor de contrast de a induce insuficienţă renală.

e. HTA necontrolabilă (inclusiv HTA malignă)

Prevalenţa HTA creşte pe măsura degradării funcţiei renale. Practic, 90% din uremici au HTA (lipseşte la pacienţii cu boli renale ce pierd sodiu). Un număr mare de pacienţi au HTA cu evoluţie malignă. Incidenţa HTA maligne este mai mare la cei cu boli parenchimatoase renale decât la cei cu HTA esenţială care a produs nefroscleroză.

Prin tratarea HTA este posibil ca autoreglarea renală să fie afectată şi azotemia să crească. Cu toate acestea, terapia este obligatorie deoarece, în perioada de dializă şi transplant, efectele pe termen lung ale HTA necontrolate sunt mult mai severe decât ale uremiei.

Dacă HTA este refractară la tratament, trebuie luat în considerare diagnosticul de obstrucţie uni/bilaterală de arteră renală, în special la vârstnicii cu DZ. Diagnosticul se pune prin auscultaţie abdominală, echografie Doppler, angiografie (substanţele de contrast pot deteriora funcţia renală).

f. Catabolism

Hiperazotemia poate fi rezultatul dietei hiperproteice, a supraalimentarii parenterale cu aminoacizi, a alimentaţiei pe sondă nazogastrică la comatoşi. În acest caz există o creştere disproporţionată a ureei faţă de creatinină. Ureea şi creatinina pot creşte - valori comparabile, proporţionale - la pacienţii nealimentaţi sau trataţi cu corticoizi, chiar în absenţa unei modificări a RFG.

g. Nefrotoxicitatea medicamentoasă: diureticele produc hipovolemie; inhibitorii ciclooxigenazei (indometacin, aspirină) scad RFG în special la nefrotici, la cei cu LES, GN, insuficienţă hepatică; antibioticele nefrotoxice (aminoglicozidele, amfotericina etc) pot produce alterarea reversibilă sau ireversibilă a funcţiei renale, chiar în doze uzuale; diureticele, allopurinolul pot produce nefrită interstiţială; intoxicaţia digitalică, pe cale indirectă prin vărsături sau aritmii, poate produce deteriorarea IRC.

h. Nefrotoxicitatea substanţelor de contrast

Administrarea de substanţe de contrast în IRC, în special la diabetici sau la cei cu nefropatie mielomatoasă, se poate însoţi de obstrucţie intratubulară cu IRA, frecvent ireversibilă. Poate apărea după UIV, colecistografie, angiografie, TC. De aceea trebuie utilizată numai ecografia. Dacă nu, pacientul trebuie hidratat adecvat înaintea administrării substanţei de contrast (ceea ce scade calitatea imaginilor obţinute!!) şi este necesară monitorizarea funcţiei renale (nu ajunge numai monitorizarea diurezei pentru că frecvent IRA este poliurică).

i. Tromboza de venă renală

Poate produce deteriorarea bruscă a IRC la un nefrotic. Frecvent poate fi asimptomatică. Este suspectată când apare asimetrie renală brusc instalată. **Diagnostic de certitudine:** cavografia renală sau flebografia renală. **Tratament:** liza trombusului cu streptokinază, urokinază sau anticoagulante.

j. Hipercalcemia

Poate agrava IRC.

Cauze diverse: tumori (sindroame paraneoplazice), mielom multiplu; HPTH; intoxicaţie cu vitamina D; administrarea p.o. de săruri de Ca, în special $CaCO_3$ sau citrat de Ca (pentru acidoză). Obiectivul principal al terapiei este asigurarea unei natriureze intense prin administrarea de cantităţi crescute de lichide (5-10 l/zi, în funcţie de severitatea hipercalcemiei, cu monitorizarea PVC) + doze mari de furosemid. Dacă hipercal-

cemia rezultă din hiperabsorbţie intestinală: dietă hipocalcemică şi administrare p.o. de fosfat de celuloză (3 x 20 g/zi). În intoxicaţia cu vitamina D: corticosteroizi. În tumori: mithramicin 10-20 μg/kg într-o singură injecţie.

k. Complicaţii ale sarcinii

Deşi majoritatea bolnavelor cu IRC sunt infertile, la uremicele compensate este necesară prescripţia de rutină de măsuri anticoncepţionale. Cu excepţia pacientelor cu HTA şi a celor cu LES, sarcina nu are efecte adverse asupra funcţiei renale; ca urmare trebuie monitorizată, dar nu întreruptă; întreruperea se indică când HTA nu se normalizează (risc crescut de eclampsie) după repaus la pat în decubit lateral stâng şi medicaţie antihipertensivă.

2. Măsuri specifice de tratament conservator în uremie

a. Aportul de lichide

La o dietă normală, un pacient trebuie să excrete zilnic aproximativ 600 mOsm/zi. Datorită capacităţii reduse de concentrare urinară (maximum 300-500 mOsm/kg H_2O) şi a unui aport oral de 1,5-2 l/zi, este necesară menţinerea balanţei externe a lichidelor pentru a preveni pe de o parte deshidratarea (ceea ce ar creşte azotemia) şi pe de cealaltă parte hiperhidratarea (în special intoxicaţia cu apă şi hiponatremia datorită scăderii capacităţii renale de a excreta apă liberă şi electroliţi).

Dacă există pierderi adiţionale de lichide (transpiraţii, diaree, vărsături, febră) aportul de lichide trebuie crescut. Deseori este necesară administrarea în perfuzie a lichidelor: 1/2 ser fiziologic, 1/2 glucoză 5%, cu monitorizarea diurezei, TA, greutăţii corporale, funcţiei cardiace (risc de IVS acută).

b. Aportul de sodiu

Restricţia de sodiu (ca regulă generală la uremici) este o greşeală. În faţa unui bolnav uremic, practicianul va prefera tratarea unui bolnav cu TA normală şi care are ca substrat al IRC o nefropatie interstiţială (care evoluează cu pierdere de Na!). Regimul alimentar normo-hipersodat (cu eventuală suplimentare parenterală de NaCl) va creşte diureza şi va reduce valorile retenţiei azotate!

Opusul acestei situaţii este recomandarea de rutină a sodiului la toţi bolnavii renali pentru a creşte osmolaritatea plasmei şi volemia, ceea ce ar creşte diureza. Bolnavii aflaţi într-un episod oliguric secundar acutizării afecţiunii cauzale (mai ales glomerulopatii) vor instala rapid insuficienţă ventriculară stângă acută deseori fatală în absenţa mijloacelor de epurare extrarenală (răspunsul la diuretice este cvasinul, flebotomia va accentua anemia, tonicardiacul este ineficient etc.).

Controlul medicamentos al HTA nu permite un aport normal sau crescut de sodiu datorită aceluiaşi risc de IVS sau al acceselor hipertensive.

Restricţia de sodiu trebuie aplicată numai la cei cu HTA severă, stază pulmonară, edeme periferice. Unele medicamente ce conţin Na (exemplu penicilină) trebuie administrate cu prudenţă. Datorită tendinţei multor uremici de a pierde Na, este mai înţelept de a lăsa un anumit grad de edeme periferice reziduale pentru siguranţă.

c. Dieta hipoproteică

Produşii finali ai metabolismului proteic nu reprezintă toxine uremice per se şi uremia este o stare hipercatabolică. Totuşi dieta hipoproteică s-a dovedit a reduce simptomele uremiei. Deşi nu s-a stabilit exact cât din proteinele din dietă este reprezentat de aminoacizi esenţiali, uremicii trebuie să consume proteine cu valoare biologică înaltă. Restricţia de proteine scade progresia către uremie a unor boli renale, în special a bolilor

glomerulare (hiperperfuzia glomerulară indusă de proteine contribuie la autoperpetuarea leziunilor renale şi deteriorarea funcţiei renale). Acest lucru este valabil şi la nefrotici, deoarece s-a demonstrat că o dietă hipoproteică poate reduce proteinuria prin normalizarea balanţei proteice, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a preveni malnutriţia proteică. Stabilirea aportului zilnic de proteine se face pe baza cifrei ureei urinare, conform formulei: uree urinară (g/24 ore) x 3 + 15 g = proteine/zi (g/24 ore). Regimurile alimentare hipoproteice „istorice" scad valorile retenţiei azotate şi simptomele intoxicaţiei uremice dar, în timp, bolnavul se emaciază şi „beneficiul" iniţial al dietei hipoproteice nu mai poate fi luat în considerare. Un uremic tarat de un regim hipoproteic prelungit nu va avea o evoluţie bună după iniţierea terapiei prin HD sau CAPD.

d. HTA

HTA grăbeşte deteriorarea funcţiei renale, necesitând tratament; la diabetici, riscul hemoragiei retiniene se corelează cu nivelul TAS, chiar când aceasta este cuprinsă în limitele normalului.

Clasic se consideră că TAS trebuie menţinută la valori între 150-170 mmHg. Valorile peste 170 mmHg ar agrava leziunile de nefroscleroză, iar cele sub 150 mmHg ar scădea RFG. Astăzi se consideră că valorile TAS trebuie aduse, treptat, la valorile unui subiect normal.

Scăderea TAS de la 140 mmHg la 120 mmHg prin tratament cu IEC la diabetici cu microproteinurie a dus la scăderea proteinuriei şi aparent a evoluţiei bolii; aceasta indică că limita superioară a unei TA normale (140 mmHg) poate fi dăunătoare pe microcirculaţia glomerulară lezată anterior.

- IEC sunt superioare altor antihipertensive datorită efectului de scădere a presiunii capilare glomerulare. Sub tratament cu IEC, creatinina serică poate creşte. În cazul în care creşterea este semnificativă, trebuie excluse hipovolemia (secundară abuzului de diuretice), acutizarea bolii de fond, boala renovasculară. La pacienţii cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, IEC pot produce IRA, de obicei reversibilă. La vârstnicii cu IRC, poate apărea stenoza renovasculară aterosclerotică (IRC produce ateroscleroză „galopantă").
- Dintre diuretice, tiazidicele sunt ineficiente la RFG <30 ml/min, diureticele care economisesc K sunt contraindicate. Sunt indicate numai diuretice de ansă (furosemid 40-200 mg/zi).
- Unele antihipertensive (alfametildopa, atenolol, pindolol, captopril, enalapril) se acumulează în IRC. Supradozarea lor apare rar deoarece posologia este dictată de valorile TA.
- La pacienţii cu HTA severă, valorile TA se pot de obicei controla prin combinaţia: diuretic de ansă (furosemid) + IEC (captopril, enalapril) + blocante de Ca /sau beta blocante/sau vasodilatatoare (prazosin, minoxidil).

e. Metabolismul fosfocalcic

Există 3 mecanisme ce contribuie la ODR: hipocalcemia şi HPTH secundar; retenţia renală de fosfaţi şi hiperfosfatemia; scăderea producţiei renale de $1,25(OH)_2D_3$ (metabolitul activ al vitaminei D).

Terapia ODR constă în:

Preparate de Ca p.o. dacă există hipocalcemie (1 g/zi sub formă de $CaCO_3$);

Administrarea de chelatoare de fosfaţi:

- $CaCO_3$ are avantajul dublu al aportului de Ca şi scăderii absorbţiei intestinale de fosfaţi;

- în cazul în care $CaCO_3$ singur este ineficient, se asociază cu $Al(OH)_3$ (sau alte preparate de Al); la o aluminemie > 100-150 mg/l se renunţă la asociere. $CaCO_3$ se poate asocia cu $MgCO_3$. Efectele secundare sunt diaree şi hipermagneziemie.

Administrarea p.o. de $1,25(OH)_2D_3$:

- la pacienţii asimptomatici, doze zilnice de 0,25 μg asigură normocalcemia şi normocalciuria;

- la pacienţii cu semne biochimice de boală osoasă activă (fosfataza alcalină crescută), la cei cu hipercalcemie moderată sau normocalcemie cu hiperfosfatemie severă sunt necesare doze mai mari de $1,25(OH)_2D_3$ (0,5-1,5 μg/zi) sau vitamina D parenteral (50-200 mg/zi 25 $(OH)D_3$ sau 20.000 - 40.000 UI/zi vitamina D).

Datorită riscului de calcificări ale ţesuturilor moi, metaboliţii vitaminei D trebuie administraţi numai după normalizarea fosfatemiei. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea Ca urinar şi seric şi a fosfatazei alcaline. De obicei, toxicitatea metaboliţilor de vitamina D se instalează când fosfataza alcalină începe să scadă. Riscul hipercalcemiei sub tratament cu vitamina D este crescut de imobilizare, ingestie redusă de lichide, tratament concomitent cu $CaCO_3$. Eficienţa terapiei trebuie controlată la 8 săptămâni prin radiografii osoase şi dozarea fosfatazei alcaline.

La pacienţii cu hipercalcemie severă (>12 mg/dl) sau hiperfosfatemie rezistentă la tratament cu chelatori per os, administrarea de metaboliţi de vitamină D este contraindicată, fiind necesară paratiroidectomia parţială sau totală cu autotransplant de ţesut paratiroidian în muşchii antebraţului.

Scăderea nivelului seric al 25(OH)D nu este o trăsătură specifică uremiei; ea poate apare la renali şi din alte cauze: scăderea producţiei vitaminei D în piele, datorită melanozei; scăderea expunerii la soare; medicamente (fenobarbital) care stimulează enzimele microsomale hepatice; pierderile renale, în sindromul nefrotic, de proteină ce leagă vitamina D sau/şi metaboliţi de vitamină D.

f. Hiperkalemia

Datorită capacităţii crescute a tubilor renali de a excreta K, hiperkalemia apare rar înainte de stadiul terminal oliguric al IRC. Apare încă din stadiile precoce ale IRC la pacienţii cu hipoaldosteronism hiporeninemic (au ARP scăzută, aldosteron seric scăzut, răspuns tisular inadecvat la mineralocorticoizi).

Pentru practică trebuie reţinut că hiperkalemia este una din puţinele tulburări paraclinice din IRC cu risc vital imediat. Este de suspectat doar la bolnavii oligurici (niciodată la poliurici) sau/şi la bolnavii care adaugă uremiei elemente de rabdomioliză acută netraumatică. Impune terapie de urgenţă (vezi şi IRA): dietă restrictivă în K; răşini schimbătoare de ioni (10-20 g de 3 ori /zi polistiren sulfonat de sodiu + sorbitol în aceleaşi cantităţi). În hipoaldosteronismul hiporeninemic: 9 fluorohidrocortizon (0,1-0,3 mg/zi).

Datorită scăderii toleranţei la încărcarea cu K, trebuie evitate: suplimentele de K; diureticele care „economisesc" K (triamteren, amilorid, spironolactonă); sare medicinală, tonice şi roborante cu K; transfuzii cu sânge vechi.

g. Acidoza metabolică (AM)

Acidoza metabolică din IRC se datorează scăderii producţiei de NH_3 şi pierderii renale de bicarbonaţi; acizii rezultaţi din metabolismul proteic şi mai puţin al fosfolipidelor nu mai pot fi excretaţi prin rinichi.

Acidoza metabolică produce scăderea conţinutului în carbonat al osului şi scăderea producţiei renale de $1,25(OH)_2D_3$. Este bine tolerată până când bicarbonatul plasmatic scade sub 15-17 mmol/l.

Tratament: $NaHCO_3$ p.o. în doze suficiente pentru a creşte bicarbonatul plasmatic până când bolnavul devine asimptomatic. Pentru a obţine nivele crescute ale bicarbonatului plasmatic este necesară o doză mai mare de $NaHCO_3$ datorită pierderilor renale de HCO_3-. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea serică a echilibrului acido-bazic şi a calcemiei (corectarea rapidă a AM poate provoca tetanie), iar pe termen lung a semnelor clinice de supraîncărcare volemică (HTA, anemie prin hemodiluţie, edeme). Riscul de retenţie de sodiu este mai mic decât în administrarea de NaCl. Dacă apar semne de retenţie sodată, se indică dietă hiposodată şi diuretice de ansă.

Soluţia molară de $NaHCO_3$ 8,4% aduce 1/2 mEqNa/1ml; riscul IVS este mai mare la copii şi la uremicii cu tare cardiovasculare concomitente sau secundare uremiei. Acidoza este permanentă şi terapia nu va trata decât simptomul (respiraţia Küssmaul), nu cauza. Reamintim riscul major al unei afecţiuni bronhopulmonare supraadăugate uremiei: dezechilibrul acido-bazic se va agrava brutal.

h. Hiperlipemia

Este de obicei de tip IV în IRC sau tip II în sindromul nefrotic. Poate fi corectată cu:

- dietă (raport acizi graşi polinesaturaţi/acizi graşi saturaţi crescut, restricţie de hidrocarbonate);
- medicaţie (clofibrat, colestiramină).

Corecţia hiperlipidemiei din uremie se însoţeşte de un beneficiu terapeutic discutabil, orice restricţie în dietă poate fi grevată de riscul malnutriţiei; terapia cu clofibrat se poate însoţi de efecte toxice (pe muşchii scheletici şi miocard) deoarece acidul clofibrinic se acumulează.

i. Hiperuricemia

Nu necesită tratament la acid uric sanguin < 10 mg/dl. Peste aceste valori este necesar tratament cu alopurinol 100-300 mg/zi. Dacă un pacient dezvoltă gută în evoluţia unei IRC, trebuie suspectată intoxicaţie cu Pb şi dacă diagnosticul se certifică, trebuie tratat cu agenţi chelatori (Na2Ca EDTA) - dacă diureza permite administrarea lor.

3. Alte măsuri

a. Principii de administrare a medicamentelor în IRC

Farmacocinetica medicamentelor este alterată în IRC datorită scăderii eliminării renale, scăderii legării de proteine, tulburării metabolismului şi farmacodinamicii lor.

Pentru orice medicament trebuie cunoscut comportamentul în IRC şi surprinse eventualele efecte secundare: nitrofurantoinul poate da neuropatie periferică; diureticele care economisesc K produc hiperkalemie (nu se dau la RFG < 30 ml/min); aminoglicozidele pot produce deteriorarea funcţiei renale, pierderea auzului, tulburări vestibulare (exemplu - furosemid + gentamicină = surditate definitivă); insulina poate da hipoglicemie severă; cimetidina - tulburări psihice; digoxinul prezintă risc crescut de intoxicaţie digitalică; penicilina şi derivaţii ei pot da alterări ale funcţiei plachetare, hipernatremie (hiperkalemie).

Pentru anumite medicamente (digoxin, gentamicină) măsurarea periodică a nivelului seric poate fi de ajutor. Dozele trebuie ajustate (prin calcule matematice) la orice nivel al IRC.

b. Prezervarea venelor antebraţului

Este necesară în vederea hemodializei; pentru pev sau transfuzii se vor folosi venele

de pe faţa dorsală a mâinilor sau accese venoase centrale. Fistula Cimino-Brescia trebuie efectuată profilactic la creatinină 6-9 mg/dl, în funcţie de rata de progresie a bolii de bază (important pentru vârstnici sau diabetici, care necesită timp mai lung pentru maturarea fistulei).

c. Pregătirea pentru dializă sau transplant

- informarea pacientului, a familiei;
- terapie de grup etc.

d. Tratamentul simptomatic al manifestărilor neuromusculare

Modificările neuromusculare includ: sindromul de „picioare neliniştite“, crampe musculare, polineuropatia. Dacă sunt severe, este necesară începerea dializei sau transplant. Este necesar supliment de vitamine (în special hidrosolubile), proteine (în special la vârstnici) şi evitarea medicamentelor neurotoxice (nitrofurantoin, HIN, hidralazină) - eficienţa este oricum redusă.

- sindromul de „picioare neliniştite“: clonazepam;
- crampe musculare, dacă nu se datorează depleţiei de Na: chinidină (nu se acumulează în IRC).

Pruritul din IRC are drept cauze: xerosis al pielii (tratament cu creme emoliente), HPTH secundar avansat ($1,25(OH)_2D_3$ sau paratiroidectomie); de multe ori cauza rămâne necunoscută şi terapia este simptomatică: duşuri reci, sedative, antihistaminice în doze mici. În cazurile refractare: fototerapie UV (3/săptămână, 6-8 săptămâni), administrare orală de cărbune, colestiramină, hidrocainã i.v., paratiroidectomie.

e. Probleme speciale la diabetici

Reabilitarea diabeticilor prin hemodializă sau transplant este limitată de sechelele retinopatiei, HTA, microangiopatiei aterosclerotice. Tulburările vizuale pot fi prevenite prin tratamentul laser al retinopatiei proliferative; este necesar controlul riguros al HTA şi iniţierea precoce a hemodializei (creatinină aproximativ 7mg/dl).

După începerea HD, datorită dietei şi restabilirii metabolismului insulinei, există risc de hipoglicemie şi dozele medicamentelor (insulină/hipoglicemiante orale) trebuie ajustate.

Diabeticii au risc crescut de malnutriţie datorită anorexiei şi adaptării dificile la restricţiile dietetice. Controlul HTA este foarte important, dar este grevat de riscul hTA ortostatice.

f. Anestezia la uremici

Deşi morbiditatea şi mortalitatea sunt mai mari la uremici în timpul anesteziei, aceasta nu este contraindicată. Pacienţii trebuie bine hidrataţi preoperator. Dacă se preconizează pierderi mari de sânge intraoperator, trebuie să se administreze transfuzii până la un hematocrit de circa 30% preoperator, deoarece transfuziile de urgenţă intraoperatorii comportă riscul hiperkalemiei. La bolnavii cu IRC în stadiul preterminal (creatinină 6-10 mg/dl) este necesară dializarea pacientului preoperator pentru a reduce riscul diatezei hemoragice şi al hiperkalemiei.

Anestezia spinală sau anestezia epidurală au risc mai mic decât cea generală, dar şi ele pot produce scăderea TA şi agravarea IRC. Toate relaxantele depolarizante musculare pot elibera K, astfel încât K seric poate creşte cu până la 2 mmol/l. Curara şi pancuronium sunt de preferat gallaminului şi decametoniumului, acestea din urmă fiind eliminate exclusiv renal. Toate relaxantele se însoţesc de riscul redistribuţiei postoperatorii cu relaxare secundară şi insuficienţă respiratorie după extubaţie. Acţiunea gallaminei este potenţată de hipokalemie, de administrarea de morfină şi aminoglicozide.

g. Când trebuie oprit tratamentul conservator

Dializa temporară este necesară la cei cu IRC preterminală în situaţia instalării hipercatabolismului prin infecţii intercurente şi/sau intervenţii chirurgicale, în condiţii de hiperhidratare şi HTA necontrolabilă. O indicaţie particulară: gravidele cu IRC (pierd sarcina dacă nu sunt dializate zilnic sau la 2 zile).

Dializa permanentă sau transplantul sunt indicate când simptomele uremice nu mai pot fi controlate prin terapie conservatoare (de obicei creatinină 10mg/dl, adică o RFG 5-10ml/min). Dacă există insuficienţă cardiacă, HTA, neuropatie periferică severă, pericardită uremică, DZ, microangiopatie severă, dializa trebuie iniţiată mai devreme.

IX. NUTRIŢIA UREMICILOR

Uremia este o stare hipercatabolică care impune prevenirea malnutriţiei prin: aport proteic adecvat; aport caloric adecvat; suplimente de vitamine şi microelemente.

Există două situaţii:

- **Perioada predialitică** - în care, dacă există certitudinea iniţierii dializei, este preferabil să se recomande o dietă corelată cu valoarea RFG (vezi în text). Când nu există (din motive sociale, economice, medicale, refuzul dializei de către pacient) această certitudine - muţi recomandă terapii „exhibiţioniste" care amintesc de anii '60 (Giordano-Giovanneti-Magiore), dar care nu aduc nici un beneficiu pcientului.
- **Perioada dialitică** - dieta este cvasinormală (vezi capitolul HD).

A. CAUZELE MALNUTRIŢIEI UREMICE

1. Aport dietetic insuficient: anorexia datorită toxicităţii uremice, medicaţiei, depresiei, bolilor intercurente; iatrogen: prescrierea unor diete cu conţinut prea mic de proteine, fără suplimente de cetoacizi sau aminoacizi esenţiali; pervertirea gustului la uremici (pica prezentă la >20% din bolnavi).

2. Creşterea catabolismului proteic datorită: rezistenţei la insulină; creşterii nivelului seric al hormonilor catabolici: glucocorticoizi, glucagon, PTH; acidozei metabolice; bolilor intercurente (infecţii, septicemie - în septicemie IL1 stimulează producerea musculară de PGE_2, ceea ce duce la proteoliză musculară; IL1 este secretată în timpul infecţiilor de către monocite şi macrofage; efectul ei asupra catabolizării proteice este crescut în timp).

3. Pierderi în dializă.

B. STABILIREA NUTRIŢIEI UREMICILOR

1. Aportul proteic - se stabileşte prin: măsurarea ureei urinare; raportul uree plasmatică/creatinină plasmatică; calcularea producţiei nete de uree.

Aceste măsurători (balanţa nitrogenului) nu estimează fidel starea de nutriţie a pacienţilor, ele nefiind influenţate de aportul dietetic anterior şi de starea nutriţională a pacienţilor. De exemplu pacienţii malnutriţi pot atinge echilibrul azotat cu un aport proteic mai mic decât cel stabilit nutriţional.

2. Măsurători antropometrice

- determinarea greutăţii corporale relative (greutatea pacientului comparată cu greutatea standard pentru vârsta, sexul, înălţimea pacientului);
- determinarea greutăţii corporale nu dă o imagine fidelă a proporţiei de componente: grăsime, muşchi sau apă. Acest lucru este important pentru a diferenţia cele două tipuri de malnutriţie protein-calorică: Kwashiorkor (depleţie proteică şi creşterea depozitelor

grase) şi marasmul (depleţia de proteine şi grăsimi). Se pot face măsurători mai fidele, prin tehnici radioactive, ale K total al organismului şi ale N total (care exprimă depozitele proteice); acestea au însă dezavantajul de a fi scumpe, nefiind investigaţii de rutină;

- deoarece depozitele lipidice se corelează cu creşterea ţesutului adipos subcutanat, măsurarea pliului cutanat din trei locuri diferite poate da informaţii asupra depozitelor grăsoase; metoda este lipsită de acurateţe la obezi;

- măsurarea circumferinţei braţului în treimea medie şi compararea cu tabele cu valori standard - oferă de asemenea o corelaţie slabă (rezultate false în funcţie de starea de hiper - sau deshidratare).

3. Dozări biochimice

Măsurarea proteinelor serice, a serumalbuminei, prealbuminei, proteinei fixatoare de retinol, transferinei serice - sunt metode infidele, deoarece acestea depind de mai mulţi factori; albumina plasmatică depinde, în afară de aportul proteic din dietă, şi de concomitenţa unor infecţii, traumatisme, boli hepatice ce scad nivelul albuminei, de starea de hidratare etc; transferina serică este mai fidelă decât albumina pentru că se corelează mai bine cu statusul proteic, nu e influenţată de starea de hidratare, are T1/2 mai mic decât al albuminei (răspunde mai rapid la modificările dietetice).

C. DIETE HIPOPROTEICE

1. Diete hipoproteice suplimentate cu aminoacizi esenţiali (AAE)

Dietele numai cu proteine de înaltă valoare biologică sunt rigide, monotone şi sunt greu de tolerat. Pot fi înlocuite cu diete cu o cantitate mai mică de proteine de valoare biologică variată în cantitate de 15-20 g/zi suplimentate cu AAE, în cantitate care să asigure un aport azotat comparabil cu al unei diete cu **0,6 g proteine/kg/zi.**

În IRC, metabolismul AAE este alterat:

- alterarea conversiei citrulinei în arginină;
- alterarea hidroxilării fenilalaninei (ceea ce duce la scăderea concentraţiei tirozinei);
- creşterea distrucţiei valinei;
- alterarea legării triptofanului de proteine;
- nivel crescut al glicinei şi scăzut al serinei datorită scăderii producţiei renale de serină din glicină.

Măsurarea nivelului seric al AAE nu reflectă concentraţia lor în ţesuturi (în muşchi de exemplu). Tulburările metabolismului AAE duc la scăderea sintezei proteice. Se preferă diete cu 16-20 g proteine/zi suplimentate cu o mixtură de AAE care conţin cantităţi crescute de tirozină (acesta fiind AAE cel mai deficient).

2. Diete hipoproteice suplimentate cu cetoacizi

Aportul de alfa cetoanalogi ai AAE (care se transformă în AAE prin reacţii de transaminare în organism) are avantajul unei producţii mai mici de uree. O dietă cu 20-30 g proteine/zi cu adaos de cetoanalogi ai AAE se poate însoţi de scăderea toxicităţii uremice cu prezervarea rezervelor proteice. Cetoanalogii se administrează sub formă de săruri calcice care au gust neplăcut şi pot produce tulburări gastrointestinale; aceste săruri pot fi înlocuite cu mixturi de cetoacizi cu lanţuri ramificate şi aminoacizi bazici, care sunt mai bine tolerate gustativ şi gastric.

3. Momentul începerii dietei hipoproteice şi modul de adaptare la funcţia renală

Simptomele uremice nu apar până la o uree sanguină de 90 mg/dl. Ca urmare, restricţia proteică nu este necesară la o RFG>25 ml/min. În fazele precoce ale IRC (crea-

tinina serică <3 mg/dl) o dietă hipoproteică poate fi aplicată doar pentru a încetini ritmul progresiei IRC. La aceşti bolnavi dieta trebuie să conţină 0,6 g proteine/zi dar, pentru a evita riscul malnutriţiei, trebuie suplimentată cu o mică cantitate de AAE (5-10 g/zi). Schematic, în fazele avansate ale IRC, după Kopple, aportul de proteine este:

- RFG 20-25 ml/min - 60-90 g/zi
- RFG 15-20ml/min - 50-70 g/zi
- RFG 10-15 ml/min - 40-55 g/zi
- RFG < 5ml/min - 0,3 g proteine/kg/zi, supliment de AAE sau cetoanalogi.

Este important însă ca în stadiul uremic să nu se încerce amânarea momentul iniţierii HD printr-o dietă hipoproteică severă, întrucât există riscul malnutriţiei (uremia fiind prin ea însăşi o stare hipercatabolică) care va fi greu de corectat în perioada HD.

D. Necesarul energetic în IRC

Necesarul energetic al uremicului nu diferă de cel al persoanelor sănătoase: 35 kcal/kg/zi. Dieta trebuie să conţină suficiente cantităţi de hidrocarbonate şi lipide, pentru a preveni utilizarea aminoacizilor în gluconeogeneză. Necesarul energetic poate fi crescut în anumite perioade (boli intercurente). Acest lucru se poate realiza prin suplimente, cum ar fi aminoacizi, în timpul sau la sfârşitul şedinţei de dializă.

1. Necesarul de lipide în IRC

În IRC apare hiperlipoproteinemie tip IV: creşterea trigliceridelor şi colesterol normal; HDL sunt scăzute, VLDL sunt crescute; **cauze:** scăderea catabolismului lipoproteinelor ca urmare a scăderii activităţii lipolitice postheparină, în special a triglicerid-lipazei; scăderea activităţii lecitin-colesterol-aciltransferazei.

Tratamentul hiperlipoproteinemiei cu clofibrat (creşte activitatea lipoprotein-lipazei, corectează hipertrigliceridemia şi scade HDL-colesterolul) se însoţeşte de riscul acumulării lui şi de efecte toxice. De aceea, se preferă prescripţiile dietetice: o dietă cu raport acizi graşi polinesaturaţi/acizi graşi saturaţi crescut (exemplu - ulei de floarea soarelui care conţine cantităţi crescute de acizi graşi omega-6, acid linoleic) se însoţeşte de scăderea TG serice şi creşterea HDL-colesterolului. Problema majoră a acestor restricţii este riscul malnutriţiei.

Uleiul de peşte are efect benefic pe dislipidemia uremicilor; conţine cantităţi crescute de acizi graşi omega-3 cu lanţuri lungi, înalt polinesaturaţi; conţine cantităţi crescute de acid eicosapentaenoic (20:5 omega-3) şi docosahexaenoic (22:6 omega-3) şi cantităţi mai mici de acid linoleic (18:2 omega-6). O dietă bogată în peşte are efect benefic asupra tulburărilor lipidice: modificările lipidice şi incidenţa bolilor cardiovasculare sunt mai mici la eschimoşi - a căror hrană este predominant din peşte - faţă de europeni. Uleiul de peşte se poate administra sub formă de capsule.

Acizii graşi polinesaturaţi scad aterogeneza şi prin interferare cu funcţia plachetară; acidul eicosapentaenoic modifică reactivitatea vasculară prin PG vasodilatatoare.

2. Necesarul vitaminic în IRC

Uremicii au un aport insuficient de vitamine datorită anorexiei şi dietei hipoproteice şi restrictive în fosfaţi (alimentele bogate în fosfaţi conţin şi vitamine). Dieta restrictivă în K duce la deficienţe de vitamine hidrosolubile, deoarece acestea se găsesc în cantitate mare în alimentele ce conţin K. Prepararea alimentelor, pentru a reduce conţinutul în K, distruge mare parte din vitaminele hidrosolubile.

a. Piridoxină

Deficienţa de B_6 contribuie la depresia SNC, anemie, neuropatie periferică, oxaloză.

Doza de B_6 este de 5 mg/zi. Necesarul creşte în septicemii sau când se administrează antagonişti de B_6.

b. Acid ascorbic

Pacienţii au deficit de vitamina C datorită restricţiilor de fructe şi vegetale bogate în K. Aportul nu trebuie să depăşească 100 mg/zi pentru că, în exces, vitamina C poate agrava hiperoxalemia secundară uremiei şi interferă cu chemoluminescenţa leucocitelor (ceea ce duce la scăderea activităţii fagocitare).

c. Acidul folic

Deficienţa este determinată de aportul insuficient. Deficienţa se traduce prin scăderea nivelului seric, dar nivelul folatului eritrocitar este normal (suplimentarea cu acid folic nu îmbunătăţeşte eritropoieza). Dacă nivelul seric este scăzut, este necesară o suplimentare cu 1 mg acid folic/zi.

Celelalte vitamine hidrosolubile nu necesită a fi suplimentate (B_1, B_2, nicotinat, pantotenat) atâta timp cât aportul nutriţional este adecvat.

d. Vitamina A

Atât retinolul (vitamina A), cât şi proteina fixatoare de retinol sunt crescute în IRC, existând riscul de hipervitaminoză A. În plus, în ficat, piele există conţinut crescut de vitamina A. Hipervitaminoza A se corelează cu hipercalcemia (prin creşterea secreţiei de PTH) şi hiperlipidemia. Suplimentul de vitamina A este contraindicat.

e. Vitamina E

Nu necesită suplimentare în IRC, deşi unele studii demonstrează că doze crescute de vitamina E pot ameliora anemia hemodializaţilor prin scăderea susceptibilităţii eritrocitelor la hemoliza osmotică.

3. Microelemente

Unele se găsesc la nivele toxice, altele sunt deficitare.

Toxicitatea rezultă din: aportul de chelatori de fosfaţi ce conţin Al.

Deficienţa rezultă din: aport insuficient; absorbţie gastrointestinală deficitară.

a. Zinc

Deficienţa de Zn poate agrava unele din simptomele uremice: anorexie, întârzierea cicatrizării rănilor, scăderea chemotaxiei leucocitare, tulburarea acuităţii gustative şi olfactive. Nivelul sanguin al Zn (0,5% din Zn total) este scăzut la uremici. Distribuţia Zn în compartimentele organismului este alterată. Nu există teste specifice care să ateste deficienţa de Zn. Dacă există suspiciune clinică, se poate suplimenta dieta cu alimente de origine animală bogate în Zn sau acetat de Zn oral. Dacă simptomele (acuitate vizuală, funcţie sexuală) se corectează, diagnosticul a fost corect.

b. Fier

Deficienţa de Fe în IRC preterminală se datorează aportului redus şi pierderilor gastrointestinale oculte. Cei care dezvoltă deficienţă de Fe (măsurată prin nivelul feritinei, nu al transferinei şi sideremiei) necesită suplimentare, pe cât posibil, per os. Pacienţii trataţi cu EPO pot dezvolta deficienţă de Fe şi necesită suplimentare parenterală.

X. EVOLUŢIE. PROGNOSTIC. COMPLICAŢII ALE IRC

În absenţa mijloacelor de epurare extrarenală sau/şi a transplantului renal, evoluţia naturală a IRC se face spre exitus într-o perioadă variabilă de timp: 1-20 de ani. Evoluţia şi prognosticul depind de tipul nefropatiei iniţiale, de tipul leziunilor histopatologice

(importante în aprecierea evoluţiei glomerulopatiilor) şi de apariţia complicaţiilor, care reprezintă factori de agravare a IRC. Nefropatiile interstiţiale au o evoluţie mai îndelungată până la apariţia IRC, iar aceasta, odată instalată, progresează lent, spre deosebire de glomerulopatii. Leziunile membranoproliferative şi proliferările extracapilare glomerulare au un prognostic rezervat, cu evoluţie relativ rapidă spre exitus. Polichistoza renală reprezintă una din bolile cu evoluţie lentă.

Factori de agravare a IRC:

- factori cardio-vasculari: prezenţa HTA; insuficienţa cardiacă; boala coronariană ischemică.
- factori infecţioşi: bolnavii cu IRC sunt mult mai susceptibili de a face infecţii virale şi bacteriene; prăbuşirea imunitară este de intensitate variabilă; TBC pulmonară este de 10 ori mai frecventă ca la indivizii normali.
- tulburările electrolitice: pot apărea secundar tratamentului diuretic brutal, dietei hiposodate într-o nefropatie cu pierdere de sare şi pot agrava o IRC preexistentă.
- accidente, efectele secundare nocive ale unei medicaţii nefrotoxice fără adaptarea posologiei şi a ritmului de administrare; necroza papilară la bolnavul diabetic, în nefropatia analgezică; intervenţii chirurgicale; hemoragii digestive ş.a.

XI. MEDICAMENTELE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

A. Termenul de **clearance al unui medicament** evidenţiază relaţia dintre concentraţia în plasmă şi rata de eliminare a medicamentului din organism:

$$\text{Cl medicament} = \frac{\text{Eliminare medicament (mg/min)}}{\text{Concentraţie plasmatică (mg/ml)}}$$

Medicamentele pot fi eliminate prin rinichi, plămâni, tract intestinal, metabolizare hepatică, hemodializă, dializă peritoneală. Rata de eliminare depinde de tipul de medicament şi caracteristicile individuale ale bolnavului. Este mai folosit T1/2 al medicamentului decât termenul de clearance. Când T1/2 este cunoscut, ne aşteptăm ca, la acel moment, concentraţia plasmatică să fie 50% din cea iniţială; după 2T va fi 25%, după 3T va fi 12,5%.

În terapia bolnavului cu funcţie renală normală, în cazul administrării cronice a unui medicament, ne aşteptăm să se ajungă la un echilibru între administrare/eliminare şi terapia să fie eficientă la un interval al administrării de **T1/2 x 5**. Dozarea medicamentului este importantă în special în cazurile unde limita între efectul terapeutic şi cel toxic este foarte mică. La medicamentele a căror fluctuaţie plasmatică nu are importanţă deosebită privind toxicitatea (ex. Penicilina) dozarea respectivului medicament nu are o motivaţie terapeutică şi, mai ales, economică.

Medicamentele cu eliminare predominant renală au o rată de excreţie proporţională cu RFG. S-au imaginat diferite normograme care să adapteze posologia unor medicamente în funcţie de alterarea funcţiei renale, dar aceste normograme se bazează pe Clcr care nu oferă date certe asupra RFG, nu iau în consideraţie alte căi de eliminare a respectivului medicament şi ale metaboliţilor săi şi nici modificările volemiei, proteinemiei etc. din diversele afecţiuni renale. Dozajul plasmatic al medicamentelor care au şi altă cale de excreţie decât cea renală este inutil câtă vreme numărul NFA > 50%. Scăderea progresivă a RFG sub 50 ml/min/1,73 m^2 suprafaţă corporală creşte treptat nivelul plasmatic al medicamentu-

lui, impunând o mai mare spaţiere în administrare sau administrarea unor doze mai mici pentru menţinerea acelui „steady state" care asigură eficienţa medicamentului în absenţa efectelor toxice.

Medicamentele care sunt baze sau acizi funcţionează ca substrat pentru sistemele de transport consumatoare de energie de la nivelul TCP. Capacitatea secretorie a acestor sisteme tubulare poate fi saturată de aceste medicamente prin competiţie; invers, saturarea acestor sisteme prin alte substanţe poate împiedica absorbţia sau excreţia respectivului medicament. Sistemul de transport al acizilor organici include salicilaţii, penicilinele, acetazolamida, acidul etacrinic, probenecidul, furosemidul şi metaboliţii sulfat şi glucuronid ai medicamentelor. Administrarea concomitentă a acestor medicamente induce o competiţie pentru situsurile tubulare. Medicamentele care se excretă prin sistemul organic al bazelor sunt morfina, tolazolina, tiamina, histamina, colina, catecolaminele. Acidoza metabolică din IRC va crea o competiţie între produşii acizi endogeni şi medicamente la nivelul situsurilor tubulare, ceea ce va duce la creşterea nivelului seric al acestora. Sistemul tubular de transport al bazelor este inhibat nesemnificativ. Reabsorbţia tubulară a medicamentelor se face în funcţie de lipofilia lor, aceasta fiind modulată în funcţie de pH-ul urinar şi gradul de ionizare al medicamentului. IRC modifică metabolizarea medicamentelor şi eliminarea lor extrarenală.

B. BIOTRANSFORMAREA HEPATICĂ are 4 căi: oxidarea; reducerea; sinteza, hidroliza. Efectele uremiei asupra acestor mecanisme este discutabil, imprevizibil. Deactivarea hepatică la prima trecere a medicamentului este inhibată în uremie (concentraţia propranololului este de 3 ori mai mare în uremie decât la subiectul normal tocmai prin inhibarea acestei deactivări hepatice), ceea ce poate duce la o acţiune mult mai intensă, chiar toxică a medicamentelor care sufereau, în mod normal, deactivare hepatică.

C. BIOTRANSFORMAREA RENALĂ

Nefropatiile modifică efectele clinice ale medicamentelor prin:

- acumulare de metaboliţi activi toxici; iniţial lipofile, medicamentele şi metaboliţii lor pot deveni hidrofile, fiind uşor eliminate urinar; exemplele clasice de metaboliţi activi toxici sunt cei ai alfa-metildopei şi nitroprusiatului;
- regenerarea unui cvasimedicament prin transformarea metabolitului. Creşterea secreţiei biliare (care este regulă la uremici) poate reconverti medicamentul hidrofil în medicament lipofil care este reabsorbit, ceea ce creşte concentraţia sanguină a derivaţilor glicuronoconjugaţi;
- posibilă interacţiune între metabolit şi medicamentul iniţial. Acumularea metaboliţilor hidroxilaţi şi glucuronoconjugaţi poate deplasa medicamentul de pe transportorul plasmatic obişnuit, iar unii inhibitori endogeni care apar în uremie pot complica această interacţiune.

Răspunsul biologic are loc faţă de concentraţia liberă a unui medicament, cea netransportată de proteine. Alterarea raportului celor două forme de medicament din plasmă poate conduce la un efect excesiv, la o administrare necorespunzătoare a medicamentelor (multe din dozările plasmatice ale medicamentelor se fac global, nediferenţiind cele 2 fracţiuni). Acizii organici din plasmă sunt transportaţi pe albumină, la acelaşi situs pe care se fixează bilirubina. Albumina are situsuri şi pentru medicamente bazice (benzodiazepine) sau neutre (digitoxin). În uremie se produce o deplasare a medicamentelor de pe proteinele transportoare datorită competiţiei între aceste medicamente şi

acizii organici endogeni, acizii graşi şi peptidele reţinute datorită disfuncţiei renale. Una din explicaţiile scăderii concentraţiei medicamentelor transportate este alterarea structurii albuminei şi a punctului său izoelectric. Ureea creşte procesul de carbamilare a proteinelor serice, ceea ce scade, de asemenea, transportul albuminic al medicamentelor.

D. MEDICAMENTELE ÎN DIALIZĂ

Cel mai dificil este să determini volumul de distribuţie al unui medicament: de fapt cât medicament este expus schimburilor din dializă şi cât se găseşte în restul corpului. Drogurile hidrofile sunt mult mai expuse schimburilor din dializă decât cele lipofile. Tabelele existente stabilesc rata de clearance dialitic al unui medicament comparativ cu volumul de distribuţie. Eliminarea de digoxin prin hemodializă este neglijabilă, în timp ce 1/4 din gentamicina existentă este eliminată/extrasă într-o oră de hemodializă. **Medicamentele care se elimină predominant renal sunt cele mai rapid eliminate prin hemodializă.** Medicamentele eliminate predominant hepatic, în caz de supradozaj - exemplu în intoxicaţii - vor fi lent şi puţin eliminate prin hemodializă. Pentru menţinerea unui nivel terapeutic al medicamentelor este necesară administrarea unei doze variabile la sfârşitul dializei. Cantitatea de medicament extrasă în urma dializei poate fi calculată după formula:

$$Drep = Vd\ (Cpre - Cpost)$$

în care Drep reprezintă doza de medicament ce trebuie înlocuită, Cpre este concentraţia plasmatică a medicamentului înainte de dializă, Cpost este concentraţia plasmatică a medicamentului imediat după dializă, iar Vd este volumul de distribuţie.

Clearance-ul medicamentului în timpul dializei poate fi estimat prin măsurarea concentraţiei medicamentului în timpul dializei, apoi se aplică această valoare la caracteristicile de flux ale dializorului.

Dializa peritoneală asigură un clearance al medicamentelor mai puţin eficient decât hemodializa. Numai 0,2% din membrana peritoneală conţine „pori“ care permit transferul de solviţi.

MIJLOACE DE EPURARE EXTRARENALĂ

HEMODIALIZA

A. ASPECTELE TEHNICE ALE HEMODIALIZEI

1. Principiile hemodializei

Hemodializa este o metodă de epurare extrarenală prin care se îndepărtează toxinele din sângele uremic şi se realizează echilibrul acidobazic şi hidroelectrolitic; ea nu poate suplini funcţiile endocrine şi metabolice ale rinichiului normal. Hemodializa constă în punerea în contact, în afara organismului, prin intermediul unei membrane semipermeabile - în dializor („rinichiul artificial“) - a sângelui uremic cu o soluţie apoasă de electroliţi asemănătoare plasmei (soluţia de dializă = dializatul). Sângele pacientului - extras prin puncţionarea unei fistule arteriovenoase sau prin introducerea unui cateter special de hemodializă într-o venă centrală - ajunge printr-un sistem tubular la nivelul dializorului apoi se întoarce la pacient. Tubulatura prin care circulă sângele poartă numele de circuit extracorporeal: porţiunea care pleacă de la pacient la dializor poartă numele de linie arterială, iar cea care se întoarce de la dializor la pacient este numită linie venoasă.

B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI

Aparatul de dializă (maşina de dializă) are rolul de a monitoriza diferiţi parametri: compoziţia, temperatura, osmolaritatea soluţiei de dializă, prezenţa de aer în circuitul extracorporeal, presiunea de ultrafiltrare.

a. Epurarea toxinelor uremice are loc prin 2 procese: difuziunea şi convecţia:

- **Difuziunea** - procesul cel mai important - constă în trecerea solviţilor din compartimentul cu concentraţie mai mare în cel cu concentraţie mai mică.
- **Convecţia** este procesul prin care solviţii traversează membrana dializorului în cadrul procesului de transport al apei (= ultrafiltrare).
- **Ultrafiltrarea** - realizează epurarea excesului de apă la nivelul dializorului. La nivelul membranei semipermeabile a dializorului, apa şi substanţele dizolvate se mişcă în funcţie de gradientul de concentraţie. Un gradient de concentraţie al apei poate fi obţinut printr-o forţă osmotică sau una hidrostatică, ambele putând fi folosite pentru a realiza ultrafiltrarea la nivelul rinichiului artificial. Gradientul de presiune hidrostatică se obţine fie prin aplicarea unei presiuni pozitive la nivelul compartimentului sanguin, fie prin aplicarea unei presiuni negative la nivelul compartimentului dializatului, fie a ambelor; suma algebrică a presiunilor din cele două compartimente poartă numele de presiune transmembranară.

b. Echilibrul acidobazic

Uremicii prezintă acidoză metabolică compensată pe cale respiratorie prin hiperventilaţie; pH-ul sanguin este la limita inferioară a normalului (7,35-7,40), pCO_2 este sub normal (30-35 mmHg) datorită hiperventilaţiei şi HCO_3 seric este scăzut (16-20 mEq/l). În hemodializă, echilibrul acidobazic este restabilit prin adăugarea de sisteme tampon în soluţia de dializă: acetat sau bicarbonat de sodiu.

Acetatul este metabolizat în organism în cadrul ciclului Krebs cu producerea a 1 mmol de bicarbonat din fiecare mmol de acetat; dializa cu acetat are anumite dezavantaje (efect venodilatator, hipotensiune arterială, hipoxemie, activarea de citokine - interleukină 1) care au dus la trecerea, pe scară tot mai largă, la dializa cu bicarbonat. Hemodializa cu bicarbonat necesită două concentrate: concentratul acid - care conţine toate componentele soluţiei de dializă cu excepţia bicarbonatului şi concentratul bicarbonat - care conţine $NaHCO_3$ şi NaCl; raportul de combinare este de 34 părţi apă la 1 parte concentrat acid şi 1,8 părţi concentrat bicarbonat; acetatul din concentratul acid eliberează CO_2 când este amestecat cu concentratul bicarbonat; CO_2 difuzează în sânge şi este eliberat prin respiraţie. Hemodializa cu bicarbonat se asociază cu o mai bună stabilitate cardiovasculară decât cea cu acetat; costul este însă mai ridicat decât al celei cu acetat.

2. Hemodializoare

Dispozitivul în care se află membrana semipermeabilă se numeşte dializor. Un dializor ideal trebuie să întrunească anumite caracteristici:

- clearance crescut pentru toxinele uremice cu greutate moleculară mică şi medie;
- pierderi neglijabile ale solviţilor vitali (aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică);
- nivel adecvat al ultrafiltrării;
- retrofiltrare minimă la rate scăzute ale ultrafiltrării;
- volum redus al compartimentului sanguin;
- materiale de construcţie netoxice şi netrombogenice;
- fiabilitate crescută;
- cost scăzut;

- posibilitatea reutilizării fără efecte adverse.

Există **3 tipuri de dializoare:** în bobină, în plăci şi dializoare capilare.

- dializorul în **bobină** constă dintr-o membrană tubulară amplasată pe o reţea de fibre de sticlă, dispuse în jurul unui miez central.

- dializorul în **plăci** este format dintr-o membrană dispusă între două plăci striate, pe un suport metalic situat de o parte şi de alta a plăcilor. Are dezavantajul unui volum sanguin crescut.

Dializoarele în bobină şi cele în plăci nu mai sunt folosite în prezent.

- dializorul **capilar** are compartiment sanguin cu volum redus şi rezistenţă scăzută la flux. Conţine un mănunchi de fibre aranjate într-un suport tubular din material plastic. Mănunchiul de fibre este continuu la cele două capete şi răsucit de mai multe ori. Prin aceste fibre circulă sângele. Avantajul constă într-o suprafaţă mare de contact cu sângele; inconvenientele constau în formarea de trombuşi şi coagularea sângelui datorită distribuţiei neregulate a fluxului sanguin în mănunchiul de fibre.

Membranele folosite pentru fabricarea dializoarelor pot fi celulozice sau sintetice. Alegerea uneia din ele depinde de: performanţele funcţionale (clearance-ul solviţilor, rata ultrafiltrării etc), biocompatibilitate (mai bună în cazul celor sintetice), volumul compartimentului sanguin, cost, disponibilitate etc.

Suprafaţa de contact a membranei dializorului variază între 0,9-1,5m^2. Pentru uzul pediatric se folosesc dializoare capilare cu o suprafaţă mai mică.

La nivelul dializorului fluxul sanguin al sângelui este cuprins între 150-300 ml/min în funcţie de calitatea abordului vascular al pacientului; soluţia de dializă, care circulă în sens opus şi care se află pe partea opusă a membranei dializorului, are - de obicei - un flux constant de 500ml/min.

3. Tratarea apei pentru hemodializă

Obţinerea soluţiei de dializă se realizează prin amestecarea unui concentrat sub formă de pulbere cu apă. Pentru hemodializa cu acetat, concentratul conţine electroliţi (sodiu, potasiu, calciu, magneziu), acetat; în cazul hemodializei cu bicarbonat, datorită instabilităţii bicarbonatului - care precipită - există două concentrate care vor fi amestecate cu apă: unul cu electroliţi şi acetat şi altul cu bicarbonat.

La un flux al soluţiei de dializă de 500ml/min şi la 3 şedinţe de dializă a câte 4-4,5 ore pe săptămână, un pacient hemodializat cronic este expus săptămânal la un flux de de 300-400 litri soluţie de dializă. Apa potabilă este improprie folosirii pentru prepararea soluţiei de dializă; ea trebuie purificată pentru a preveni apariţia efectelor secundare contaminării ei. Prin purificare (tratare) trebuie să se obţină o apă „ultrapură", termen care se referă la o înaltă puritate chimică (exprimată prin rezistivitatea apei care trebuie să fie > 5 megOhm/cm) şi un grad redus de contaminare bacteriană (< 100 CFU/ml).

Substanţele care contaminează apa şi au toxicitate în hemodializă sunt rezumate în tabelul următor:

Substanţa	Efecte toxice
Aluminiul	encefalopatia de dializă, boala osoasă aplastică, anemie microcitară
Ca, Mg	sindrom de apă dură: greaţă, vărsături, oboseală musculară, cefalee, HTA
Cloramină	hemoliză, anemie, methemoglobinemie
Cupru	greaţă, cefalee, hemoliză severă, hepatită, frisoane
Fluor	osteomalacie

Nitraţi	methemoglobinemie, cianoză, hipotensiune, greaţă
Sodiu	HTA, edem pulmonar acut, confuzie, cefalee, sete, tahicardie, comă
Sulfaţi	greaţă, vărsături, acidoză metabolică
Zinc	anemie, greaţă, vărsături, febră
Microbi	febră, frisoane, greaţă, septicemie
Pirogeni	reacţii pirogene, hipotensiune, cianoză, colaps

Există mai multe procedee de tratare a apei folosite pentru prepararea soluţiei de dializă. În prezent, cea mai modernă şi mai eficace este osmoza inversă; aceasta reprezintă un proces de filtrare membranară care îndepărtează 90-99% din substanţele dizolvate organice sau anorganice inclusiv bacterii şi endotoxine. După tratare (purificare), apa este stocată în rezervoare speciale (tancuri etanşe, prevăzute cu microfiltre pentru a preveni proliferarea bacteriilor şi cu un sistem de recirculare pentru readucerea în rezervor a apei neutilizate în dializă); de aici, apa este distribuită aparatelor de dializă care efectuează operaţia de amestecare cu concentratul, obţinându-se soluţia de dializă.

4. Soluţia de dializă

a. Compoziţia chimică a soluţiei de dializă

Soluţia de dializă poate fi considerată ca medicament şi de aceea trebuie prescrisă în cantitatea şi cu calitatea adecvate fiecărui pacient. Concentraţiile componentelor soluţiei de dializă - pentru hemodializa cu acetat respectiv cu bicarbonat - sunt următoarele:

	Acetat	**Bicarbonat**
Na^+, mmol/l	132-145	137-144
K^+, mmol/l	0-3	0-3
Ca^{2+}, mmol/l	1,5-2,0	1,25-2,0
Mg^{2+}, mmol/l	0,75	0,25-0,75
Cl^-, mmol/l	99-110	98-112
Acetat, mmol/l	31-45	2,5-10
Bicarbonat, mmol/l	-	27-35
Glucoza, mmol/l	0-5,5	0-5,5

Fiecare tip de soluţie de dializă este standard pentru un centru de dializă, dar un centru poate folosi mai multe tipuri de soluţie, în funcţie de pacienţi. Se pot prepara soluţii cu o concentraţie mai mare sau mai mică de potasiu, calciu, magneziu, glucoză etc.

b. Caracteristicile fizice ale soluţiei de dializă

- temperatura optimă a soluţiei de dializă la intrarea în dializor este de 37°C. O temperatură crescută produce febră, hiperventilaţie, tahicardie, greaţă, vărsături, hipotensiune. Temperatura redusă produce hipotermie. Variaţia excesivă în ambele sensuri poate produce hemoliză severă.

- absenţa bulelor de aer care ar putea reduce suprafaţa de schimb între soluţia de dializă şi sânge la nivelul membranei dializorului.

Temperatura şi conţinutul de gaze al soluţiei de dializă sunt monitorizate la nivelul unor dispozitive speciale aflate în dotarea aparatului de dializă.

5. Abordul vascular în hemodializă

Hemodializa necesită un abord vascular specific care trebuie să îndeplinească anumite condiţii:

- să asigure un flux sanguin de 200-300 ml/min;
- conectare simplă, rapidă şi repetabilă la rinichiul artificial;
- să nu producă, prin volum prea mare, o întoarcere venoasă care ar putea duce la supraîncărcare cardiacă;
- risc minim de complicaţii (ruptură, hemoragie, tromboză, infecţii, dilataţie anevrismală);
- să nu producă ischemia periferică sau a ţesuturilor învecinate;
- să nu împiedice activitatea zilnică, obişnuită a pacientului.

Există două tipuri de accese vasculare pentru hemodializă: temporare - utilizate în urgenţe când pacienţii necesită hemodializă la scurt timp de la prezentarea la medic sau la pacienţii cu insuficienţă renală acută care efectuează doar temporar hemodializă - şi definitive - utilizate pentru hemodializa cronică. Realizarea unui abord vascular este esenţială pentru hemodializă. Abordul vascular este considerat „călcâiul lui Ahile" al hemodializei; în prezent, imposibilitatea obţinerii unui abord vascular reprezintă singura contraindicaţie absolută a hemodializei.

a. Tipuri de accese vasculare temporare:

- cateterizarea unei vene centrale: femurală, subclavie sau jugulară internă. Cateterele folosite sunt catetere speciale pentru hemodializă: au formă de Y; porţiunea comună care se introduce în venă are lumen dublu iar ramificaţiile se conectează la linia arterială respectiv venoasă ale circuitului extracorporeal. Se pot complica cu: infecţie (ceea ce necesită extragerea cateterului şi antibioterapie) sau tromboză.

- shunt-ul arterio-venos extern (Quinton-Scribner) este o anastomoză chirurgicală care realizează un scurt circuit arteriovenos cu ajutorul a 2 canule din silastic, una introdusă într-o arteră, cealaltă într-o venă; conectarea lor se face la exterior cu ajutorul unei piese de legătură (conectorul, „călăreţul"). Shunt-ul arteriovenos extern are avantajul unui debit sanguin mare şi este adesea utilizat în insuficienţa renală acută. Se poate complica cu: dezinserţia uneia din anse cu hemoragie, infecţie, tromboză, insuficienţă venoasă cronică a membrelor inferioare, distrucţia vaselor folosite.

Abordurile vasculare temporare pot fi utilizate maxim 2-3 săptămâni; după acest interval infecţia este regulă chiar dacă simptomatologia lipseşte sau este minimă. Dacă în această perioadă apar una din complicaţiile descrise abordul vascular trebuie îndepărtat.

b. Abordul vascular permanent pentru hemodializă constă în **fistula arteriovenoasă** efectuată cu material endogen sau protetic. Fistula arteriovenoasă constă în anastomozarea pe cale chirurgicală între o venă şi o arteră; o parte din sângele arterial este deviat cu presiune prin vena pe care, în timp, o dilată („arterializarea" venei), iar pereţii ei (cu structură mai laxă decât ai arterei) se îngroaşă; fistula necesită pentru maturare 3-6 săptămâni, după care poate fi utilizată pentru hemodializă. Cea mai folosită fistulă este fistula Cimino-Brescia, realizată la antebraţ între vena cefalică şi artera radială. La bolnavii la care nu se poate realiza o fistulă arterio-venoasă endogenă, se folosesc grefele venoase. Cel mai folosit material este PTFE (poli-tetra-fluor-etilen) = GORE-TEX. Fistulele protetice sunt puncţionate ca şi fistulele native. O alternativă, mai modernă, a fistulei protetice clasice este modelul prevăzut cu două orificii exteriorizate la tegument; dializa se efectuează conectând linia arterială la unul din orificii şi linia venoasă la celălalt (spre deosebire de restul fistulelor - native sau protetice - la care locurile de puncţie sunt diferite de la o şedinţă la alta).

Fistula arteriovenoasă se poate **complica** cu:

- tromboză;

- anevrisme şi pseudoanevrisme;
- insuficienţă arterială a mâinii, datorită devierii sângelui la nivelul fistulei cu şuntarea circulaţiei periferice;
- hipertensiune venoasă la nivelul mâinii;
- insuficienţă cardiacă congestivă poate apare în cazul fistulelor mult mărite în volum, cu flux crescut (20-50% din debitul cardiac) şi cu creşterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la creşterea presarcinii;
- infecţia apare mai frecvent în protezele vasculare.

Pentru pacienţii cărora nu li se poate creea nici o fistulă protetică (intervenţie care necesită şi ea un minim de capital vascular periferic), hemodializa se poate practica folosind catetere „long-life", catetere construite dintr-un material special care minimalizează riscul de infecţie şi tromboză al cateterelor temporare şi care pot fi întrebuinţate chiar şi 2 ani. Complicaţia cea mai frecventă a acestui tip de catetere este infecţia - adesea cu simptomatologie minimă; la cea mai mică suspiciune de infecţie al cărei punct de plecare nu poate fi precizat - frisoane, subfebră, probe de inflamaţie pozitive - sunt necesare hemoculturi repetate; dacă sunt pozitive, extragerea cateterului se face de urgenţă şi este necesară antibioterapie prelungită conform antibiogramei.

6. Anticoagularea în hemodializă

Hemodializaţii au tendinţă crescută de tromboză datorită anomaliilor caracteristice sindromului uremic, contactului sângelui cu membrana de dializă (care activează cascada coagulării) şi tratamentului cu eritropoietină. Trombogeneza în dializă determină complicaţii notabile:

- modificarea fluxului sanguin prin circuitul de dializă, cu reducerea eficienţei dializei;
- coagularea completă a liniilor circuitului extracorporeal;
- pierderea de plachete şi hematii, mai ales dacă dializa a fost întreruptă datorită coagulării liniilor.

Anticoagularea sângelui în cursul şedinţei de hemodializă este necesară la majoritatea pacienţilor. Cele mai folosite metode sunt:

- administrarea de heparină pe linia arterială fracţionat sau în perfuzie continuă astfel încât să se menţină un timp de tromboplastină parţială activată de 2 ori valoarea iniţială. Avantaje: experienţă crescută, cost redus. Dezavantaje: sângerări oculte (accentuarea anemiei, creşterea necesarului de transfuzii), trombocitopenie, osteoporoză, creşterea trigliceridemiei;
- administrarea de heparine cu greutate moleculară mică are aceeaşi eficienţă ca şi heparina nefracţionată. Avantaje: bolus unic pe linia arterială la începutul dializei în doze fixe, nu este necesară monitorizarea probelor de coagulare, efecte hemoragice mult reduse, nu au efect pe trombocite sau pe metabolismul lipidic;
- administrarea de prostaciclină - inhibitor potent al agregării plachetare - este rar folosită în practica curentă datorită hipotensiunii sistemice pe care o induce;

La pacienţii cu risc hemoragic crescut - situaţie întâlnită în special în insuficienţa renală acută - se poate practica dializă fără anticoagulare (prin „spălarea" periodică la 15-30 minute a circuitului extracorporeal cu ser fiziologic) sau anticoagulare regională (administrarea de heparină pe linia arterială şi de protamină pe linia venoasă).

7. Protocolul şedinţei de hemodializă

În protocolul fiecărui pacient sunt înregistraţi parametrii: greutatea la intrarea în dializă, câştigul ponderal interdialitic, tensiunea arterială şi alura ventriculară la conectare

şi la fiecare 30 minute, diureza restantă, temperatura, cantitatea de heparină folosită, tipul dializorului, tipul aparatului de dializă, medicamentele folosite intradialitic; dacă este cazul sunt notate şi evenimentele clinice deosebite.

După fixarea liniilor arterială şi venoasă pe aparat, se montează dializorul cu orificiul arterial în jos. Se destinde circuitul cu 1 litru ser fiziologic, apoi cu 250-500 ml ser fiziologic heparinat (5000 u.i. heparină/500 ml ser fiziologic). Se puncţionează fistula şi se conectează acul arterial la linia arterială; debitul sanguin va fi iniţial de 50 ml/min şi se va creşte, ulterior, până la 250-300 ml/min. Serul fiziologic din circuit va fi înlocuit, treptat, de sângele pacientului; serul va fi aruncat şi, când sângele ajunge în linia venoasă, pompa de sânge va fi oprită pentru scurt timp în vederea conectării liniei venoase la acul venos care se află în fistulă. Se întoarce dializorul cu capătul arterial în sus şi se începe dializa. Se urmăresc - temperatura soluţiei de dializă, presiunea de ultrafiltrare (reglabilă în funcţie de cantitatea de lichid care trebuie „stoarsă", cantitate a cărei mărime este sugerată de câştigul ponderal interdialitic şi de eventualele semne/simptome ale încărcării hidrosaline), tensiunea arterială şi pulsul, eventual timpul de coagulare sau timpul de tromboplastină parţială activată.

La încheierea dializei - se opreşte pompa de sânge, se deconectează linia arterială din acul de puncţie; se scoate acul arterial; linia se montează la un perfuzor cu ser fiziologic şi se porneşte pompa de sânge care va împinge sângele cu ajutorul serului fiziologic până când sângele este restituit în totalitate. Aparatul este oprit şi este trecut în programul de prespălare. Se scoate acul de puncţie venoasă.

B. INIŢIEREA ŞI PRESCRIREA HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

1. Momentul începerii hemodializei în insuficienţa renală cronică depinde de disponibilităţile tehnice. Dacă acestea sunt sărace, momentul începerii hemodializei se întârzie cât mai mult posibil; acest lucru se însoţeşte însă de riscul malnutriţiei datorită restricţiilor dietetice şi de apariţia complicaţiilor uremiei. În general, hemodializa se începe când creatinina serică este în jur de 10-12 mg/dl, dar momentul iniţierii hemodializei poate fi stabilit mai devreme dacă bolnavul este simptomatic (vezi tabel de mai jos). Vârstnicii au masa musculară mai mică şi deci creatinina serică poate avea valori fals mai mici decât gradul alterării funcţiei renale; bolnavii cu rejet de grefă renală necesită revenirea pe hemodializă în stadii mai precoce datorită efectelor adverse ale imunosupresoarelor.

Planificarea pentru hemodializă cronică necesită efectuarea din timp (la creatinină de circa 6 mg/dl) a fistulei arteriovenoase. Dacă starea bolnavului nu o permite şi nu este timp pentru maturarea fistulei, este necesară crearea unui abord vascular temporar (cateter, shunt). Este obligatorie prezervarea venelor periferice încă din stadiul decompensat al IRC în vederea obţinerii unui bun abord vascular definitiv.

INDICAŢIILE INIŢIERII HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

ABSOLUTE

- Creatinină sanguină>10mg/dl = criteriu obligatoriu*
- Pericardită

- Encefalopatie uremică
- Edem pulmonar acut sau hiperhidratare ce nu răspunde la tratament conservator
- HTA necontrolabilă
- Diateză hemoragică datorată uremiei
- Greaţă, vărsături, anorexie persistente
- Psihoze acute
- Malnutriţie

* *Situaţiile clinice sunt variate. Decizia iniţierii hemodializei aparţine clinicianului nefrolog (situaţii în care la o creatinină mai mică dializa se impune de urgenţă).*

RELATIVE

- Neuropatie periferică
- Prurit persistent
- Hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament
- Anemie cu răspuns slab la eritropoietină
- Tulburări de memorie şi cognitive

2. Primele hemodialize

Evitarea apariţiei sindromului de dezechilibru de hemodializă, mai ales la bolnavii cu uremie avansată, se face prin efectuarea primelor dialize zilnic şi de durată mai mică: de exemplu 2 ore zilnic timp de 3 zile.

3. Stabilirea duratei tratamentului

În general, pacienţii sunt dializaţi de 3 ori/săptămână; durata fiecarei şedinţe de hemodializă este de 4-5 ore. Stabilirea „dozei de dializă" se face - cu cea mai mare acurateţe - prin măsurarea periodică a clearance-ului fracţionat al ureei în funcţie de volumul său de distribuţie apreciat prin indexul Kt/V (în care K=clearance-ul ureei la nivelul dializorului, t=durata tratamentului şi V = volumul de distribuţie al ureei) care trebuie să fie peste 1,2. Alte metode folosite:

- rata de reducere a ureei [formulă =100 x (1 - uree postdialitică/uree predialitică)]; trebuie să fie peste 60%;
- raportul uree sanguină postdializă /uree sanguină predializă (trebuie să fie sub 1/3);
- gradul de epurare al moleculelor cu greutate moleculară medie (considerate a fi implicate în producerea neuropatiei uremice). Ca marker folosit în studiul epurării moleculelor medii se utilizează vitamina B_{12} (GM 1355 D). O dializă eficientă trebuie să aibă un clearance al vitaminei B_{12} de peste 30,2 l/săptămână/1,73 m^2.

4. Urmărirea hemodializaţilor cronic

- Teste generale ce trebuie efectuate la iniţierea hemodializei şi apoi anual:

- sânge: hemogramă completă, electroliţi, uree, creatinină, acid uric, glucoză, calciu, fosfaţi, profil lipidic, teste hepatice, parathormon seric, feritină, teste serologice pentru sifilis, hepatită B şi C;
- electrocardiogramă +/- ecocardiografie;
- radiografie pulmonară, radiografii de mâini;
- altele: vaccinare antihepatitică, screening pentru HIV;
- examinarea accesului vascular: examen fizic, presiune venoasă, recirculare, dacă este necesară - angiogramă;
- consultaţii cu dietetician şi asistent social.

- Lunar:

- valori sanguine pre şi post hemodializă ale ureei, creatininei, glucozei, electroliţilor.

- în predializă: teste hepatice, colesterol, calciu, fosfaţi, hematocrit, proteine serice.
- verificarea eficienţei HD.

- Controlul şi tratarea anemiei.
- Controlul şi tratarea HTA.
- Controlul şi tratarea osteodistrofiei renale.

Durata medie de viaţa a hemodializaţilor cronic este în prezent de 15-20 ani. Cele mai frecvente cauze de deces sunt în ordine descrescândă: boli cardiace, afecţiuni vasculare, cauze infecţioase, suicid, boli hepatice.

C. COMPLICAŢIILE ACUTE ALE HEMODIALIZEI

1. Hipotensiunea arterială

a. Etiologie:

- ultrafiltrare crescută care determină hipovolemie;.
- dezechilibrul temporal între scăderea bruscă a volumului intravascular (prin ultrafiltrarea intradialitică) şi trecerea mai lentă a lichidului acumulat interstiţial în sectorul intravascular;
- scăderea paradoxală a tonusului simpatic în timpul şedinţei de dializă; între hemodialize activitatea simpatică este normală;
- neuropatia autonomă la diabetici;
- hemodializa cu acetat se însoţeşte frecvent de hipotensiune arterială datorită efectului venodilatator al acetatului, şi nu afectării contractilităţii miocardice.

b. Profilaxie

- creşteri mici de greutate interdialitice prin restricţie de lichide şi de sare;
- controlul glicemiei la diabetici;
- evitarea alimentării înaintea şedinţei de dializă (datorită vasodilataţiei din teritoriul splanhnic pe care o produce şi care duce la hipovolemie);
- evitarea administrării înainte de dializă de medicamente care scad TA, la bolnavi cu tendinţă la hipotensiune;
- modificarea procedurii dialitice: dialize mai lungi cu ultrafiltrare mai lentă; scăderea debitului fluxului sanguin; hemodializă cu ultrafiltrare controlată; dializat cu concentraţie crescută de sodiu sau calciu; hemodializă secvenţială (cu separarea ultrafiltrării de dializă); scăderea temperaturii dializatului; hemodializă cu bicarbonat sau trecerea pe dializă peritoneală;
- corectarea anemiei;
- manevre farmacologice: oxigen pe sondă nazală, albumină 20-25%, L-carnitină, antiinflamatorii nesteroidiene (scad eliberarea de prostaglandine).

c. Tratament curativ acut

- administrare de lichide: soluţie salină hipertonă, manitol 20%, Dextran 70;
- administrare de vasoconstrictoare (la bolnavi la care hipotensiunea se datorează vasodilataţiei).

2. Hipoxemia

Se datorează hipoventilaţiei secundare scăderii concentraţiei de bioxid de carbon. Apare mai frecvent în hemodializa cu acetat sau la bolnavii dializaţi cu membrane de cuprophan; contactul sângelui cu membrana de cuprophan duce la sechestrarea pulmonară a leucocitelor, activarea complementului şi hipoxemie. Simptomatologia este minimă, cu excepţia bolnavilor cu afecţiuni respiratorii la care poate apărea decompensare respiratorie sau a celor cu afecţiuni cardiace care pot prezenta crize de angor.

3. Crampe musculare

Sunt mai frecvente în a 2-a jumătate a hemodializei şi sunt precedate de hipotensiune, de obicei în hemodializele cu ultrafiltrare crescută. În patogenia lor sunt implicate hipovolemia, hiperactivitatea mecanismelor vasoconstrictoare (secundare ultrafiltrării şi scăderii volumului plasmatic), hipoxia tisulară (datorată alcalozei tranzitorii din cursul hemodializei) sau hipocalcemia.

- **Tratament**

- administrarea de soluţii hipertone de dextroză, manitol, NaCl; în crizele de hipocalcemie se administrează calciu i.v.;
- modificarea procedurii dialitice: ultrafiltrare controlată cu concentraţie crescută de sodiu în soluţia de dializă;
- la bolnavii cu hipocalcemie: soluţii de dializă cu concentraţie crescută de calciu.

4. Reacţii alergice acute

- Reacţiile alergice care apar imediat după începerea hemodializei cu un nou dializor poartă numele de „sindrom de primă utilizare a dializorului"; apar numai la prima utilizare a dializorului şi nu la reutilizarea acestuia. În producerea lor pot fi implicate substanţe din construcţia membranei de dializă (membranele din poliacrilonitril la pacienţi trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei), etilenoxidul cu care a fost sterilizat dializorul.
- Alte reacţii alergice pot apărea la: heparină, transfuzii de sânge etc.

5. Pruritul

Pruritul - simptom caracteristic sindromului uremic - poate persista sau accentua după iniţierea dializei. În etiologia sa sunt implicate: doză insuficientă de dializă, hiperparatiroidismul secundar, uscăciunea tegumentelor şi xerozis-ul caracteristice uremiei, excesul plasmatic de histamină (histamina fiind eliminată renal); în multe cazuri nu poate fi evidenţiată o cauză a pruritului (prurit „sine materia"). **Tratamentul** constă în corectarea cauzei: creşterea eficienţei dializei, tratarea hiperparatiroidismului, administrarea de antihistaminice per os sau sub formă de emoliente (adesea ineficiente). În pruritul „sine materia" se poate încerca fototerapie cu ultraviolete, antihistaminice, administrarea de xilină în timpul dializei, dar aceste metode au rezultate slabe.

6. Hemoliza

Orice şedinţă de hemodializă se însoţeşte de un grad mic de hemoliză datorită traumatismului eritrocitelor în circuitul extracorporeal şi activării complementului; predispoziţia la hemoliză este determinată şi de modificările dobândite ale eritrocitelor din uremie: creşterea fragilităţii şi rigidităţii eritrocitelor.

Un grad mai mare de hemoliză apare în cazul unor greşeli de tehnică ale dializei: linii sanguine deformate; contaminarea soluţiei de dializă cu H_2O_2 datorită defectelor de tratare a apei; formaldehida reziduală în dializoarele refolosite; administrarea accidentală de hipoclorit; ultrafiltrare extrem de mare; prezenţa de nitriţi, fluoruri în soluţia de dializă; osmolaritate prea scăzută sau prea crescută a soluţiei de dializă; temperatura prea mică sau prea mare a soluţiei de dializă.

Clinic se manifesta prin: greaţă, cefalee, dureri abdominale severe, dureri lombare, agitaţie. Poate surveni deces prin hiperpotasemie severă şi aritmie ventriculară malignă.

7. Aritmii

Aritmiile apar mai frecvent la pacienţii cu HVS, cardiopatie ischemică, vârstnici. În etiologia lor pot fi implicate:

- modificările hemodinamice din cursul şedinţei de dializă;
- pericardita;
- creşterea Ca în timpul şedinţei de dializă;
- efectuarea dializei cu acetat, datorită corecţiei mai lente a acidozei decât în dializa cu bicarbonat;
- tulburări electrolitice (hiper sau hipokalemie, hiper sau hipocalcemie);
- supradozarea de medicamente (digitală, beta blocante);
- crize de angor intradialitic.

8. Sângerări în cursul hemodializei

Pot avea diferite sedii: locul de puncţionare a fistulei, epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă. Apar prin: supradozarea heparinei, fibrinoliză, coagulopatie de consum.

9. Accidente ale hemodializei

a. Temperaturi eronate

Malfuncţionarea termostatului sau a altor componente ale sistemului de monitorizare determină dereglări ale temperaturii dializatului.

O temperatură scăzută (deşi folosită şi în scop terapeutic pentru a produce vasoconstricţia şi a creşte, astfel, tensiunea arterială) poate produce frisoane şi creşterea secreţiei de catecolamine, iar pe termen lung creşterea necesarului de transfuzii (datorită activării aglutininei la rece).

O temperatură prea ridicată determină vasodilataţie cutanată, transpiraţii, senzaţie de căldură. La temperatura de peste 55°C apare hemoliza masivă cu hiperpotasemie severă şi deces.

b. Embolia gazoasă

Apare fie secundar manipulării circuitului extracorporeal, fie ca o complicaţie a accesului vascular temporar. Simptomatologia poate fi minimă sau poate evolua cu colaps cardiovascular; introducerea a 1 ml aer/kgc poate fi fatală.

Măsurile terapeutice trebuie să fie foarte rapide:

- clamparea liniei venoase;
- aşezarea bolnavului în poziţie Trendelenburg extrem, pe partea stângă (această poziţie reduce mişcările aerului, atrage bulele de aer în VD şi, eventual, aerul poate migra în periferie; această migrare se evidenţiază prin dezvoltarea unor plăci de cianoză la nivelul extremităţilor inferioare);
- administrarea de oxigen hiperbar sau, în lipsă, normobar, eventual ventilaţie mecanică cu proporţie crescută de O_2;
- în emboliile masive: aspirarea aerului printr-un cateter multiorificial introdus în AD sau VD;

10. Ruptura sau coagularea dializorului

Factorii care predispun la ruptura dializorului: defecte de construcţie, presiune venoasă crescută datorită coagulării sângelui în circuitul extracorporeal sau îndoirii, înnodării liniilor. Tratament: clamparea liniilor, aruncarea întregului circuit extracorporeal + dializor + sânge, schimbarea circuitului extracorporeal.

11. Sindrom de dezechilibru de dializă (SDD)

SDD se manifestă prin: confuzie sau agitaţie, greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală, astenie marcată, fasciculaţii musculare, delir, convulsii şi comă. În cazuri severe: creşterea TA, tahicardie, tahipnee. EEG evidenţiază creşterea frecvenţei undelor delta.

SDD apare deobicei la iniţierea hemodializei, în special la bolnavi cu cifre mari ale ale ureei la care azotemia este corectată prea rapid. La baza manifestărilor din SDD stă

edemul cerebral determinat de scăderea mai rapidă a ureei în plasmă decât intracelular (ţesut cerebral).

La bolnavii cu valori mari ale azotemiei (uree > 250 mg/dl) profilaxia apariţiei SDD se face prin efectuarea de hemodialize mai scurte (25-40% din durata normală), zilnice, cu flux sanguin mai mic. Se pot administra profilactic agenţi osmotici: glucoză hipertonă, manitol, NaCl hipertonă i.v.

12. Tulburări hidroelectrolitice

a. Alcaloza metabolică

Apare după hemodialize intensive (zilnice) cu dializat cu concentraţie crescută de acetat sau bicarbonat. **Tratament:** hemodializă cu dializat cu tampon scăzut şi clor crescut.

b. Acidoza metabolică

Cauze:

- aprovizionare defectuoasă a dializatului cu cantităţi suficiente de bicarbonat sau acetat de Na sau defecte de diluare a concentratului (diluare prea mare);
- intoxicare cu fluoruri, cu cupru (prin defectarea sistemului de tratare a apei)

Profilaxie: controlul periodic al echipamentului de dializă.

Tratament curativ: administrare de $NaHCO_3$ sau aprovizionarea corectă cu acetat sau bicarbonat de Na în timpul dializei.

c. Hiponatremia

Apare în cazul unei soluţii de dializă cu Na scăzut, ceea ce determină intoxicaţie cu apă, edem cerebral şi hemoliză; datorită intrării apei din dializat în plasmă, poate apărea hipervolemie. Datorită hemolizei induse de hipoosmolaritate, apare hiperpotasemie.

Tratament: oprirea hemodializei şi începerea altei şedinţe cu dializat cu Na crescut (120-130 mmol) şi eventual cu K scăzut sau fără K; administrarea de NaCl hipertonă; transfuzii de sânge dacă anemia este severă.

d. Hipernatremia

Cauze: dializat cu Na crescut; defecţiuni ale sistemului de purificare a apei pentru dializă.

Clinic: greaţă, vărsături, slăbiciune, sete, cefalee, dezorientare, convulsii, comă.

Tratament: scăderea concentraţiei sodiului în soluţia de dializă, administrarea per os de lichide desodate sau perfuzie cu soluţie glucozată izotonă, în cazurile grave (defecţiuni ale sistemului de preparare a apei) oprirea hemodializei.

e. Hipopotasemia

Se manifestă prin hipotensiune, slăbiciune musculară, eventual paralizie, risc crescut de aritmii cardiace.

Etilologie:

- dializat cu concentraţie scăzută de potasiu sau fără potasiu;
- corecţia rapidă a acidozei metabolice în timpul dializei;
- efectuarea de dialize intensive la bolnavii fără acidoză poate induce alcaloză metabolică şi hipopotasemie secundară prin migrarea potasiului intracelular.

f. Hiperpotasemia

Cauze: greşeli de dietă; secundar hemolizei (dializat cu temperatura prea mare sau osmolaritate scăzută); prezenţa accidentală în dializat de cloramină, formaldehidă, nitraţi, Cu, hipoclorit de Na; contaminarea cu fluoruri a dializatului; dializat cu concentraţie crescută de K. Efectul cel mai de temut al hiperpotasemiei sunt aritmiile ventriculare. Tratamentul constă în îndepărtarea cauzei şi folosirea de soluţii cu concentraţii scăzute de potasiu sau fără potasiu.

g. Hipofosfatemia

Condiţii de apariţie: hemodializize zilnice la pacienţi cu pericardită, abuz de chelatori de fosfaţi în condiţiile unei diete sărace în fosfaţi, bolnavi cu funcţie renală normală care sunt dializaţi pentru intoxicaţii cu otrăvuri sau litiu.

Hipofosfatemia produce disfuncţie eritrocitară, leucocitară şi trombocitară, afectarea sistemului nervos central, a muşchilor scheletici, a miocardului. **Tratamentul** constă în ingestia de alimente bogate în fosfor sau administrare de săruri de fosfor.

h. Hipercalcemia

Condiţii de apariţie:

- dializă cu ultrafiltrare crescută, ceea ce determină creşterea proteinelor plasmatice şi creşterea fracţiunii de calciu legate de proteine;
- eliberarea de calciu din oase datorită îndepărtării fosfaţilor prin hemodializă;
- dializat cu concentraţie crescută de calciu (în special la bolnavii care iau chelatori de fosfaţi sub formă de $CaCO_3$);
- bolnavi cu intoxicaţie aluminică (aluminiul produce demineralizare osoasă cu ieşirea calciului din oase);
- supradozaj de analogi ai vitaminei D_3.

13. Contaminarea apei de dializă

O serie de substanţe pot contamina accidental apa folosită pentru prepararea soluţiei de hemodializă, cu efecte secundare uneori severe:

- Cloramina -hemoliză, anemie;
- Calciu/magneziu - sindrom de apă dură;
- Cupru - hemoliză, afectare hepatică;
- Fier - hemosideroză;
- Fluoruri - osteomalacie, osteoporoză;
- Sulfaţi - acidoză metabolică;
- Zinc - anemie;
- Aluminiu - encefalopatie, afectare osoasă, etc;
- Nitraţi - methemoglobinemie;
- Microorganisme - reacţii febrile.

D. COMPLICAŢII CRONICE ÎN HEMODIALIZĂ

Patologia bolnavului dializat cronic cuprinde elemente datorate evoluţiei îndelungate a uremiei (agravate, ameliorate sau nemodificate de dializă) alături de complicaţii specifice tratamentului prin hemodializă: cardiovasculare, gastrointestinale, pulmonare, neurologice şi psihice, osteodistrofia renală, tulburări metabolice şi endocrine, tulburări hematologice, dializă inadecvată, malnutriţie. Osteodistrofia renală şi anemia dializaţilor cronic au fost prezentate anterior.

1. Complicaţiile cardiovasculare (reprezintă cauza majoră de deces la dializaţi)

Etiologie: la factorii patogenici existenţi în uremie se adaugă factori proprii hemodializei:

- creşterea întoarcerii venoase datorată fistulei arteriovenoase;
- evoluţia hiperparatiroidismului secundar care determină calcificări vasculare şi cardiace;
- dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice din timpul dializei;
- hemodializa ca factor de accelerare a progresiei aterosclerozei;
- pericardita de dializă, endocardita.

a. Pericardita

Poate apare în două contexte:

- pericardita din uremia avansată care reprezintă indicaţie de iniţiere a dializei şi a cărei incidenţă a scăzut în ultimii ani datorită iniţierii precoce a dializei;
- pericardita dializaţilor cronic care apare la circa 30% din pacienţi şi în a cărei etiologie sunt implicate: infecţiile virale, subdializarea.

Particularitatea generală a pericarditei dializaţilor este frecvenţa crescută a exsudatului hemoragic.

În cazul unei pericardite fibrinoase sau cu lichid puţin este necesară modificarea orarului de dializă: de obicei se practică şedinţe zilnice a câte 2-3 ore până la vindecarea pericarditei (în medie 2 săptămâni). Folosirea heparinei se însoţeşte de riscul pericarditei hemoragice; anticoagularea regională sau heparinele cu greutate moleculară mică sunt de preferat. Apariţia pericarditei la un dializat cronic necesită şi diagnosticarea cauzei - când este posibil: subdializarea (fistulă insuficient dezvoltată cu flux sanguin mic, doză insuficientă de dializă) este cea mai frecventă cauză. În cazul unei etiologii virale, asocierea de antiinflamatorii nesteroidiene sau steroizi poate fi necesară.

Evoluţia spre tamponadă necesită pericardiocenteză de urgenţă. În cazul dezvoltării pericarditei constrictive cronice este necesară pericardectomie.

b. Insuficienţa ventriculară stângă

Etiologie: hemodializa furnizează factori de agravare a modificărilor datorate bolii renale de bază şi sindromului uremic:

- accentuarea anemiei prin pierderi sanguine şi hemoliză;
- fistula arterio-venoasă creşte întoarcerea venoasă;
- hipervolemia cronică în caz de ultrafiltrare insuficientă;
- cardiotoxicitatea unor componente ale membranei de dializă;
- variaţiile de osmolaritate din cursul şedinţelor de dializă;
- calcificările cardiace şi vasculare secundare hiperparatiroidismului secundar.

Tratament:

- principala măsură este ultrafiltrarea adecvată - cu menţinerea „greutăţii uscate reale", alături de controlul strict al ingestiei hidrosodate. Hemodializa (mai ales cea cu bicarbonat) are efect inotrop pozitiv prin creşterea fracţiunii ionizate a calciului;
- controlul HTA prin: ultrafiltrare în dializă şi dietă hiposodată, medicaţie antihipertensivă, în cazurile refractare nefrectomie bilaterală;
- când insuficienţa ventriculară stângă se datorează unui infarct miocardic acut, este preferabil să se treacă pe dializă peritoneală sau să se amâne hemodializa cel puţin 24 de ore;
- corecţia anemiei - transfuzii sanguine, eritropoietină;
- corecţia stărilor cu debit cardiac crescut: reducerea sau închiderea fistulei când este cazul;
- tratamentul hiperparatiroidismului secundar;
- indicaţiile tonicardiacelor sunt limitate: aritmii supraventriculare sau persistenţa fenomenelor de disfuncţie de pompă, în ciuda corecţiei celorlalţi factori.

c. Endocardita infecţioasă

Endocardita bacteriană apare frecvent la hemodializaţi având punct de plecare abordul vascular infectat; germenii cauzali cei mai frecvenţi sunt stafilococul auriu (peste 70% din cazuri) şi stafilococul epidermidis. Simptomatologia endocarditei la dializaţi este cel mai adesea atipică. Semnul cel mai constant este splenomegalia; leucocitoza,

VSH-ul crescut, proteina C reactivă crescută sunt utile pentru diagnostic ca şi anemia progresivă şi rezistenţa - fără altă cauză - la eritropoietină. Ecocardiografia şi hemoculturile pozitive sunt cele mai fiabile metode de diagnostic pozitiv.

Tratamentul constă în îndepărtarea abordului infectat şi antibioterapie conform antibiogramei timp de minim 2 luni.

2. Tulburări gastrointestinale

„Peritonita" uremică dispare după iniţierea dializei. Anomaliile de tract gastrointestinal întâlnite la uremicul dializat sunt:

- anorexie, greaţă, vărsături în caz de subdializare;
- frecvenţa crescută a gastritei - datorată hipergastrinemiei, stresului în cursul dializei, hipercalcemiei din hiperparatiroidismul secundar avansat;
- frecvenţa crescută a diverticulozei colonice la dializaţii de cursă lungă, în special la pacienţii cu polichistoză renală;
- sângerări gastrointestinale secundare heparinei sau unor droguri ce stimulează secreţia acidă gastrică;
- ascită - datorată încărcării volemice, uneori şi polichistozei hepatice;
- creşterea frecvenţei angiodisplaziei;
- hemosideroza este frecventă datorită transfuziilor excesive şi a terapiei marţiale; depunerile hepatice de silicon provenit din materialele de dializă pot provoca cu leziuni fibroase şi granulomatoase.

3. Modificările pulmonare

Modificările cuprinse sub termenul de „plămân uremic" dispar după iniţierea hemodializei. Alterări similare acestuia pot apărea, induse fiind de: creşterea întoarcerii venoase; pericardită; insuficienţă cardiacă congestivă. Este de menţionat frecvenţa crescută a infecţiilor respiratorii la dializaţi, precum şi evoluţia lor gravă.

4. Osteodistrofia renală - a fost prezentată mai sus.

5. Tulburări metabolice şi endocrine

a. Metabolismul glucidic

Hemodializa normalizează rezultatele testului hiperglicemiei provocate, restabileşte rezistenţa ţesuturilor periferice la insulină. Hipoglicemia este frecventă la dializaţi, dar rar este atât de gravă încât să ducă la comă.

Iniţierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte rezistenţa periferică la insulină este restabilită deci necesarul de insulină ar scădea, pe de altă parte dializa normalizează în mare măsură timpul de înjumătăţire plasmatic al insulinei deci necesarul de insulină ar creşte.

b. Metabolismul protidic

Dializa duce la pierderea unor cantităţi variabile de aminoacizi la nivelul dializorului. Scăderea creatininei la un vechi dializat semnifică reducerea masei musculare, fiind un semn de prognostic nefavorabil şi nu un indicator al dializei eficiente; semn de prognostic rezervat este şi hipoalbuminemia, indicator al denutriţiei sau scăderii sintezei proteice.

c. Metabolismul lipidic

Hemodializa agravează dislipidemia uremicilor; deşi sunt epuraţi inhibitorii lipoproteinlipazei din serul uremic, prin membrana de dializă se pierd HDL, iar heparina creşte nivelul trigliceridelor serice. Ateroscleroza accelerată a dializaţilor este favorizată şi de depunerile vasculare de săruri calcice în cadrul hiperparatiroidismului secundar. Tratamentul cuprinde:

- măsuri igienodietetice: scăderea ingestiei de grăsimi animale, exerciţii fizice (scad trigliceridemia, cresc HDL);

- medicaţia hipolipemiantă - statinele - are indicaţii restrânse: colesterolemie > 250 mg%, nivelul LDL colesterolului > 160 mg%; se vor monitoriza enzimele musculare (CK-aldolază) şi hepatice (gama-GT) pentru evitarea toxicităţii.

d. Funcţia gonadală - depresată datorită uremiei, cunoaşte o revenire parţială la dializaţii trataţi cu eritropoietină:

- îmbunătăţirea funcţiei sexuale la bărbat, fără o creştere notabilă a valorilor testosteronului seric;

- reapariţia menstrelor şi normalizarea prolactinemiei la femei; ciclurile sunt de obicei anoovulatorii, majoritatea hemodializatelor fiind infertile. În cazul apariţiei unei sarcini, aceasta este dusă rar la termen, rata avorturilor spontane fiind foarte crescută. La dializatele gravide este necesară intensificarea dializei şi control strict al tensiunii arteriale şi al volemiei.

e. Funcţia tiroidiană - reducerea nivelelor circulante de triiodotironină şi tiroxină, proprii uremiei, reprezintă un factor protector în metabolismul proteic.

f. Funcţia adrenală - este ameliorată, în grade variabile, de tratamentul prin dializă. Reninemia poate fi normală, scăzută sau crescută; bolnavii dializaţi cu hiperreninemie datorată bolii de bază pot beneficia de tratament cu IEC.

g. Metabolismul vitaminic

Datorită alterărilor funcţionale ale sistemelor enzimatice, restricţiilor dietare şi pierderilor la nivelul membranei de dializă, vitaminele hidrosolubile necesită suplimentări la bolnavii dializaţi. Vitaminele liposolubile - cu excepţia vitaminei D - nu necesită administrări în afara aportului alimentar.

6. Tulburări hematologice

a. Anemia - a fost prezentată anterior.

b. Anomalii ale hemostazei

Iniţierea hemodializei ameliorează funcţia plachetară şi tendinţa la sângerări. Acest efect benefic al dializei este contracarat de: utilizarea de heparină în cursul dializei (creşte timpul de sângerare, poate induce trombocitopenie), administrarea de antiagregante plachetare.

c. Infecţii virale la hemodializaţi

Markerii virali ai hepatitei B şi C sunt mult mai frecvenţi la dializaţi decât în populaţia generală datorită tratamentelor injectabile, transfuziilor etc. Frecvent, hepatita virală acută are o evoluţie anictерică, subclinică. Frecvenţa infecţiei HIV la dializaţi este comparabilă cu cea din populaţia generală.

7. Alte complicaţii:

a. amiloidoza - prin creşterea nivelului seric al beta$_2$-microglobulinei;

b. boala polichistică renală dobândită.

E. NUTRIŢIA HEMODIALIZAŢILOR CRONIC

Aportul nutritiv al hemodializaţilor este adesea insuficient datorită anorexiei care poate fi determinată de o serie de factori: toxinele uremice, tulburări gastrointestinale (ulcer peptic, gastrită sau esofagită), medicamente neplăcute bolnavului (chelatori de fosfaţi, suplimente de calciu), boli acute sau cronice supraadăugate (diabet zaharat, vasculite, etc), dezechilibre psihice/emoţionale (singurătate, depresie, sărăcie). Înainte de

iniţierea hemodializei, uremicilor li se prescrie de rutină o dietă hipoproteică şi cu cantitate mică de fosfaţi; aceste diete sunt adesea şi hipocalorice, epuizând rezervele nutriţionale predialitice. După începerea dializei, mulţi pacienţi continuă dieta deficitară proteic şi energetic.

Hemodializa în sine este o manevră catabolică datorită capacităţii membranelor dialitice de a stimula eliberarea de citokine, cum ar fi interleukina-1 care stimulează catabolizarea proteinelor din muşchi.

În timpul şedinţei de hemodializă se pierd la nivelul membranei dializorului aminoacizi liberi (4-10 g/şedinţă) şi oligopeptide (2-3 g/şedinţă).

Deficitul în vitamine hidrosolubile poate apărea datorită aportului deficitar, pierderilor în dializat, scăderii sintezei sau prezenţei în sânge de inhibitori ai activităţii vitaminelor; la nivelul dializoarelor cu flux crescut, pierderile de vitamine sunt mai mari decât în dializoarele convenţionale.

1. Necesarul nutriţional al hemodializaţilor cronici

- Necesarul energetic este egal cu al adultului normal, adică aproximativ 35-38 kcal/kg/zi; bolnavii cu semne de malnutriţie necesită un aport mai mare; la obezi aportul trebuie redus sub 35 kcal/kg/zi.
- Necesarul de proteine este minim 1g/kg/zi, optim 1,2 g/kg/zi, din care cel puţin jumătate să fie de valoare biologică mare (carne, ouă, peşte).
- Aportul de lipide trebuie să asigure 30-40% din necesarul de calorii, cu o raţie de acizi graşi polinesaturaţi/saturaţi de 1; aportul de colesterol < 300 mg/zi.
- Aportul de apă trebuie să fie egal cu diureza + maxim 500 ml pentru a acoperi pierderile insensibile.
- Aportul de sodiu variază în funcţie de pacient; reducerea Na (1-1,5 g/zi) se face la oligurici, hipertensivi, pacienţi cu insuficienţă cardiacă, bolnavi cu retenţie lichidiană mare interdialitică.
- Aportul de potasiu trebuie limitat la pacienţii cu diureză sub 500-700 ml/zi.
- Aportul de calciu şi fosfaţi (vezi „Osteodistrofia renală").
- Vitaminele hidrosolubile sunt deficiente la hemodializaţi. Dieta trebuie suplimentată cu următoarele cantităţi:

- vitamina B_1 (tiamina) - 1,5 mg/zi;
- riboflavina - 1,8 mg/zi;
- acid patotenic - 5 mg/zi
- vitamina B_6 (piridoxina) - 10 mg/zi;
- vitamina B_{12} - 3 mg/zi;
- vitamina C - 60 mg/zi
- acid folic - 1 mg/zi;
- vitamina E - 15 UI/zi.

Vitamina A nu necesită suplimentare; deficienţa de vitamina K apare rar; suplimentarea cu vitamina D este tratată în capitolul osteodistrofia renală.

- Suplimentarea unor microelemente:

- deficienţa de fier prin pierderi oculte gastrointestinale, recoltări repetate pentru analize; terapia cu eritropoietina scade rapid depozitele de fier prin creşterea eritropoiezei. Suplimentarea cu fier este necesară la toţi hemodializaţii.

- deficienţa de zinc provoacă disgeuzie şi impotenţă la bărbaţi; necesită suplimentarea cu 15 mg/zi.

Respectarea dietei trebuie controlată periodic prin teste biochimice şi antropometrice, riscul manutriţiei fiind crescut la dializaţi. Markerii chimici ai malnutriţiei: scăderea colesterolului seric sub 150 mg/dl, scăderea albuminei serice, scăderea transferinei serice < 2000 mg/l, scăderea prealbuminei serice < 0,3 g/l. Markeri antropometrici ai malnutriţiei: scăderea greutăţii corporale (se utilizează greutatea uscată); scăderea indexului de masă corporală (greutate/suprafaţă corporală) care estimează grăsimea totală a organismului; normal: bărbaţi 20-25 kg/m^2, femei 19-24 kg/m^2; scăderea sub 20 kg/m^2 respectiv sub 15 kg/m^2 este marker de malnutriţie; scăderea pliului cutanat; greutate mai mică decât greutatea standard pentru persoane normale de aceeaşi vârstă şi înălţime.

DIALIZA PERITONEALĂ

Ca şi hemodializa, dializa peritoneală realizează reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică a uremicului, fără a suplini funcţiile endocrine şi metabolice ale rinichiului. De obicei este utilizată în terapia bolnavilor cu insuficienţă renală cronică în stadiul uremic dar poate fi şi o alternativă a hemodializei în unele cazuri de insuficienţă renală acută. În cavitatea peritoneală se introduce periodic (de obicei de 4 ori pe zi în dializa peritoneală continuă ambulatorie) a unei soluţii ce conţine electroliţi şi diferite concentraţii de glucoză (=soluţia de dializă); se creează astfel o ascită artificială care este reînnoită de obicei 4 ori pe zi în varianta continuă ambulatorie a dializei peritoneale (tehnica cea mai folosită). Schimburile au loc la nivelul membranei peritoneale - membrană care are o suprafaţă de 1,7-2m^2 - între sângele din interstiţiul peritoneului şi soluţia de dializă.

Dializa peritoneală este o metodă mai „fiziologică“ decât hemodializa, schimburile între sângele din peritoneu şi soluţia de dializă fiind lente dar continue; ea nu realizează modificările bruşte de osmolaritate şi volemie pe care le realizează inevitabil hemodializa. Este o dializă cu clearance scăzut: bolnavii corect dializaţi se menţin la valori ale retenţiei azotate echivalente cu cele ale unui pacient cu insuficienţă renală cronică cu clearance de creatinină de 10-15 ml/min.

A. PRINCIPIILE DIALIZEI PERITONEALE

Peritoneul acţionează ca o membrană semipermeabilă imperfectă: este permeabilă pentru apă şi substanţe cu greutate moleculară mică şi puţin permeabilă pentru solviţi cu moleculă mai mare, impermeabilă pentru elementele figurate ale sângelui.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin difuziune şi convecţie pentru substanţele cu greutate moleculară mică şi electroliţi şi prin pinocitoză pentru moleculele voluminoase (proteinele).

Difuziunea este procesul prin care solviţii traversează membrana peritoneală în funcţie de gradientele lor de concentraţie: dinspre sânge în soluţia de dializă (uree, creatinină, toxine uremice circulante etc) sau în sens invers (anioni tampon).

Rata transferului prin difuziune a solviţilor depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solvitul respectiv, aria suprafeţei de schimb (pacienţii cu afecţiuni sau rezecţii peritoneale vor avea o suprafaţă scăzută de schimb) şi de gradientul de concentraţie al solviţilor. Permeabilitatea membranei peritoneale pentru un anumit solvit depinde de greutatea sa moleculară, sarcina electrică şi configuraţia moleculară; este bună pentru moleculele mici, intermediară pentru moleculele mijlocii, substanţele cu greutate moleculară mare fiind transferate prin pinocitoză sau transport vezicular.

Convecţia este procesul prin care solviţii traversează peritoneul în cadrul procesului de transport al apei. Rata convecţiei depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solviţi şi apă şi se exprimă printr-un coeficient de selecţie („sieving" coefficient) care reprezintă raportul dintre concentraţia solviţilor din ultrafiltrat şi cea din plasmă. Este o caracteristică a diverşilor solviţi; este cuprinsă între 0 (selecţie totală a solvitului = membrana este impermeabilă pentru solvit) şi 1 (lipsa selecţiei membranare = solviţii traversează liber membrana peritoneală).

Ultrafiltrarea - în cadrul dializei peritoneale - se realizează prin osmoză, agentul osmotic folosit fiind glucoza aflată în soluţia de dializă în concentraţii diferite (de exemplu 1,5 g/l, 2,5 g/l, 4,5 g/l); cu cât concentraţia glucozei în soluţia de dializă este mai mare cu atât gradientul osmotic este mai mare şi se extrage o cantitate mai mare de apă din sângele uremicului în soluţia de dializă. Ultrafiltrarea este influenţată şi de alţi factori: grosimea peritoneului (scleroza peritoneului limitează amploarea ultrafiltrării), vasomotricitate, hidratarea membranei peritoneale şi volumul de soluţie infuzat în cavitatea peritoneală. Amputări ale suprafeţei de schimb peritoneal prin intervenţie iterativă sau fenomene inflamatorii intraabdominale contribuie la pierderile de ultrafiltrare.

Transportul apei şi solviţilor în dializa peritoneală este modificat de absorbţia realizată de către limfaticele cavităţii peritoneale; volumul ultrafiltrat este reprezentat de diferenţa dintre transportul transcapilar net şi absorbţia limfatică.

B. CALEA DE ACCES ÎN DIALIZA PERITONEALĂ

Introducerea soluţiei de dializă în cavitatea peritoneală necesită implantarea unui cateter construit special pentru dializă peritoneală.

Există mai multe tipuri de catetere, atât pentru dializă cronică cât şi pentru dializă la pacienţi cu insuficienţă renală acută. Cel mai folosit este *cateterul Tenckoff;* acesta are trei segmente:

- un segment extern (la care se adaptează un set de transfer);
- un traiect subcutanat care are unul sau două manşoane de dacron; un manşon este situat la extremitatea cutanată a traiectului subcutanat, iar cel de-al doilea la extremitatea peritoneală; aceste manşoane realizează în timp capsule fibroase ce asigură aderenţa la ţesuturile adiacente, prevenind mobilizarea cateterului;
- o porţiune intraabdominală - dreaptă sau curbată - dotată cu perforaţii ce permit trecerea fluidului de dializă; vârful cateterului trebuie să se menţină în porţiunea declivă a cavităţii peritoneale (fundul de sac Douglas).

Implantarea cateterului se face prin intervenţie chirurgicală cu anestezie locală; antibioterapia profilactică preoperatorie este necesară şi se face cu gentamicină sau vancomicină. Tehnica chirurgicală cea mai folosită este cea a disecţiei: se face o incizie laterală la pe linia ombilicului sau - mai frecvent sub aceasta; extremitatea inferioară este plasată în fundul de sac Douglas, manşonul intern se fixează la aponevroză, se străbate traiectul subcutanat oblic iar manşonul extern imediat sub tegument. În prezent, introducerea prin chirurgie endoscopică a cateterului este din ce în ce mai folosită.

Îngrijirea postoperatorie se execută timp de două săptămâni de la intervenţia chirurgicală. Pansamentul chirurgical poate fi lăsat intact timp de câteva zile, în cazul în care rămâne curat, apoi se practică pansare zilnică a plăgii. Iniţierea optimă a dializei se face după 10 zile de la implantare (pentru a asigura un timp suficient de cicatrizare şi a mini-

maliza riscul scurgerilor de lichid peritoneal la locul de implantare). În acest interval vor fi practicate lavaje cu volume mici (500-1000 ml) de soluţie de dializă la care se adaugă heparină (500 UI/l) până la clarificarea fluidului extras. Durerea abdominală provocată de primele schimburi de fluid este relativ frecventă, dispare cu timpul şi nu i se atribuie semnificaţie patologică.

Îngrijirea locului de ieşire se face zilnic (în caz de infecţie de mai multe ori pe zi) prin:

- curăţarea cu apă şi săpun bactericid sau pavidone-iodine;
- uscare după curăţarea cu dezinfectant;
- pansament pentru imobilizare şi protecţie.

Complicaţii legate de cateter:

a. Mecanice:

● migrarea extremităţii cateterului din fundul de sac Douglas; se poate remite spontan sau necesită repoziţionare prin intervenţie chirurgicală;

● obstrucţia cateterului determină drenaj inadecvat sau absent al fluidului; cauze posibile:

- cheaguri sanguine sau de fibrină; necesită lavaje repetate cu ser heparinat iar în caz de eşec dezobstrucţia endoscopică a cateterului;
- obstrucţia cauzată de epiploon; necesită omentectomie;
- cauze rare: colonizare fungică (tratamentul antifungic este adesea ineficient şi este necesară extragerea cateterului), obstrucţie prin franjurile trompei uterine, litiază de cateter, fracturarea cateterului;

● perforarea organelor interne: intraoperator (vezică urinară, intestin) sau postoperator (intestin, splină);

● scurgeri ale lichidului peritoneal - pot avea diverse localizări:

- locul de ieşire a cateterului; este necesară întreruperea temporară a dializelor sau dialize în clinostatism şi cu volume reduse, cu administrarea de antibiotic intraperitoneal (asociază frecvent infecţii); dacă nu se rezolvă, impun intervenţie chirurgicală;
- la nivelul manşonului intern - se rezolvă prin suturarea manşonului intern la muşchiul drept abdominal;
- la nivelul herniilor preexistente; este necesară corecţia chirurgicală a herniei şi hemodializă în perioada postoperatorie;
- vaginale: scurgeri apoase, datorate eroziunii produse de cateter la nivelul Douglas-ului sau de scurgerea prin trompe (corectată prin ligaturarea trompelor);
- toracice - se produce hidrotorax acut - frecvent de partea dreaptă (lichidul ajunge în cavitatea pleurală pe pe calea limfaticelor diafragmatice sau discontinuităţilor diafragmatice); impune întreruperea temporară a dializei peritoneale; resorbţia poate fi spontană sau sunt necesare intervenţii chirurgicale: pleurodesis, suturarea diafragmului la locul discontinuităţilor; în caz de eşec se trece pe hemodializă.

b. Infecţii de cateter:

- infecţia locului de ieşire; se poate remite prin antibioterapie sau evoluează către infecţia traiectului subcutanat;
- infecţia tunelului subcutanat - evoluează frecevent către peritonită.

Tratamentul se începe - fără a se aştepta rezultatele antibiogramei - cu antibiotice antistafilococice per os; ulterior antibioterapia se modifică în funcţie de antibiogramă. Local sunt necesare următoarele măsuri: curăţire cu dezinfectante (pavidone-iodine,

hipoclorit de sodiu, clorhexidină), comprese cu soluţie salină hipertonă, nitrat de argint, unguente cu antibiotice. Uneori sunt necesare intervenţii chirurgicale minore: îndepărtarea manşonului extern, lavajul şi curăţirea tunelului subcutanat (excizia ţesutului de granulaţie). Nereuşita acestor metode de tratament impune extragerea cateterului.

C. INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE

● *Alegerea metodei de epurare extrenală* - hemodializă sau dializă peritoneală - aparţine pacientului, după ce acestuia i se vor fi prezentat avantajele şi dezavantajele fiecărui tip de tratament. Hemodializa era în trecut metoda cea mai folosită; toţi mai mulţi pacienţi optează în prezent pentru dializă peritoneală datorită avantajelor sale, în special independenţa relativă de spital; în lipsa complicaţiilor, dializaţii peritoneal sunt dispensarizaţi lunar în timp ce hemodializaţii vin în centrul de dializă de 3 ori pe săptămână. Clinicianul trebuie să hotărască dacă există contraindicaţii absolute pentru una din metode şi/sau dacă pentru pacient este preferabilă sau posibilă una din metode (vezi tabel cu indicaţiile dializei peritoneale comparative cu ale hemodializei).

Orientarea către dializă peritoneală este de dorit la anumite categorii de pacienţi fie datorită dificultăţilor de tehnică, fie datorită riscurilor majore ale hemodializei sau disconfortului acestei practici:

- diabetici - abord vascular dificil; risc de hemoragie intraoculară prin jocurile hemodinamice şi heparinizarea din cursul hemodializei;
- copii - necesită independenţă pentru desfăşurarea procesului educaţional;
- vârstnici - se deplasează cu dificultate;
- bolnavi cu patologie cardiovasculară severă - suportă cu dificultate modificările hemodinamice intradialitice;
- pacienţi infectaţi cu virusuri hepatitice sau HIV - reprezintă în hemodializă un risc major pentru personal şi pentru ceilalţi pacienţi;
- bolnavi cu domiciliul situat la distanţă mare de un centru de dializă;
- bolnavi cu perspectivă apropiată de transplant renal.

● *Avantajele dializei peritoneale:*

- menţine parametrii biomorali (uree, creatinină, electroliţi) la valori constante, fără variaţiile bruşte hemodinamice şi hidroelectrolitice ale hemodializei;
- deteriorarea funcţiei renale este mai lentă la dializaţii peritoneal comparativ cu hemodializa (lipsesc jocurile hemodinamice cu efect negativ pe vascularizaţia glomerulară);
- control mai bun al anemiei (lipsesc pierderile sanguine la nivelul dializorului şi circuitului extracorporeal, lipsesc sângerările oculte datorate heparinizării); terapia cu eritropoietină se face subcutanat în două prize pe săptămână;
- amiloidoza de dializă se consemnează cu incidenţă şi amplitudine reduse faţă de hemodializă;
- pacientul are libertate de mişcare;
- statusul nutriţional este mai bun decât la hemodializaţi.

Durata de funcţionare a membranei peritoneale este în medie de 4-5 ani, după care apare scleroza; după această perioadă, trebuie luată în considerare trecerea pe hemodializă sau efectuarea transplantului renal.

INDICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE COMPARATIV CU HEMODIALIZA

ABSOLUTE

MEDICALE

- Imposibilitatea accesului vascular
- Probleme transfuzionale
- Menţinerea funcţiei renale reziduale
- Insuficienţă cardiacă refractară

DEMOGRAFICE

- Vârsta 0-5 ani

PSIHOSOCIALE

- Centru de hemodializă la distanţă mare
- Preferinţa pacientului
- Necesitate de autonomie

CURENTE

MEDICALE

- Diabet zaharat
- Boală cardiovasculară: angină, boală valvulară, aritmii, proteză valvulară
- Anemie (simptomatică sau dependentă de transfuzii)
- Infecţie HIV
- Tulburări hemoragipare
- Hepatită
- Boală vasculară periferică
- Hemosideroză

DEMOGRAFICE

- Orice vârstă
- Ambele sexe
- Toate rasele
- Fobie de injecţii

PSIHOSOCIALE

- Viaţă activă
- Program variabil
- Călătorii

RELATIVE

MEDICALE

- Obezitate
- Boală polichistică hepatorenală
- Diverticulită
- Lombalgie cronică
- Hernie recurentă
- Intervenţii chirurgicale multiple pe abdomen
- Cecitate
- Deficit de manualitate
- Sclerodermie
- Terapie steroidă

- Pancreatită cronică recurentă
- Lupus eritematos sistemic
- Rinichi polichistici

DEMOGRAFICE

- Azil
- Dependenţă de droguri
- Nevoie de asistenţă

PSIHOSOCIALE

- Depresie severă

DISCUTABILE

MEDICALE

- Malnutriţie
- Aderenţe abdominale
- Stomă abdominală
- Hernie hiatală, reflux gastroesogagian
- Gastropareză diabetică severă
- Hipertrigliceridemie severă

DEMOGRAFICE

- Lipsa de domiciliu
- Transplant peste 1 lună

PSIHOSOCIALE

- Statut social precar
- Complianţă scăzută
- Demenţă

CONTRAINDICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE

ABSOLUTE

- Boală inflamatorie intestinală severă
- Diverticulită activă
- Boală ischemică
- Abces abdominal
- Transport transperitoneal redus
- Fibroză sau rezecţie peritoneală > 50 %
- Sindrom depresiv sau psihotic activ
- Intelect redus

D. COMPOZIŢIA SOLUŢIEI DE DIALIZĂ

Compoziţie dializat	mmol/l	g/dl
Glucoză		1,5 - 2,5 - 4,25
K^+	0 - 2	
Na	132 - 134	
Ca	1,25 - 1,75	
Mg	0,25 - 0,75	
Cl	95 - 106	
Lactat	35 - 40	

Ca şi pentru hemodializă, şi pentru dializă peritoneală se pot face modificări ale concentraţiei componentelor soluţiei de dializă: soluţii cu potasiu mai mic sau deloc, cu calciu mai mare sau mai mic etc - în funcţie de constantele biologice ale pacientului.

E. TIPURI DE TEHNICI DE DIALIZĂ PERITONEALĂ. STABILIREA „DOZEI" DE DIALIZĂ

Prescripţia completă pentru metoda de dializă peritoneală trebuie să hotărască:

- Modalitatea schimburilor: intermitentă (tratament periodic) sau continuă (24h/zi, 7 zile/săptămână);
- Metoda de dializă: manuală (efectuată de către pacient) sau automată (efectuată cu ajutorul unei maşini de dializă);
- Volumul schimburilor
- Compoziţia soluţiilor

Stabilirea metodei optime de tratament se face în funcţie de calităţile membranei peritoneale a pacientului (capacitate de difuziune, de ultrafiltrare etc) apreciată cu ajutorul unor teste speciale. Cel mai utilizat în practică este testul echilibrării peritoneale (TEP).

- **Modalitatea schimburilor**

1. Dializa peritoneală în regim intermitent - este indicată pacienţilor cu funcţie renală reziduală şi/sau capacitate bună de transport peritoneal:

- **DAPD** - daytime ambulatory peritoneal dialysis (dializă peritoneală ambulatorie diurnă) - realizează schimburi de câte 3-4 ore, pe durată de 12-16 ore zilnic. Noaptea nu se fac schimburi;
- **IPD** - intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă) - schimburi efectuate de o maşină, 20 h x 2/săptămână, cu 40-60 l soluţie; în rest, cavitatea peritoneală rămâne goală; este rar utilizată, ca supliment pentru CAPD;
- **NIPD** - nightly intermitent peritoneal dialysis (dializă peritoneală intermitentă nocturnă) - se fac schimburi cu ajutorul unei maşini, timp de 8-12 ore în cursul nopţii, cu 15-20 l soluţie; uneori se adaugă 1 sau 2 schimburi în cursul zilei, cu volume mici.

2. Dializă peritoneală în regim continuu:

- **CAPD** - continuous ambulatory peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ambulatorie) - implică trei schimburi manuale în cursul zilei şi unul noaptea; fiecare vehiculează câte 2 l lichid; schimbul de noapte este realizat cu glucoză hipertonă, pentru a preveni absorbţia masivă de lichid la o staţionare prelungită a soluţiei de dializă. Este utilizată ca metodă de dializă la pacienţii cu rată medie de echilibrare peritoneală;
- **CCPD** - continous cyclic peritoneal dialysis (dializă peritoneală continuă ciclică) - se fac trei schimburi în cursul nopţii, cu ajutorul unei maşini şi se lasă lichidul în peritoneu pentru 14-16 ore în cursul zilei. Este preferată la copii, bătrâni şi adulţi cu funcţie reziduală renală mică.

- **Metoda de dializă**

1. Manuală

Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD) constă în infuzarea manuală, sub influenţa gravitaţiei, a lichidului de dializă în cavitatea peritoneală şi drenajul gravitaţional al acestuia după perioade de timp variabile. La începutul unei şedinţe (care durează în medie 35-40 minute) pacientul conectează sistemul de transfer ataşat permanent la cateter la un conector legat simultan de două pungi: una goală în care se va elimi-

na fluidul existent în abdomen şi una plină, al cărei conţinut va fi introdus în cavitatea abdominală. După conectarea, lichidul din cavitatea peritoneală (lăsat de la şedinţa precedentă) este evacuat; după evacuarea completă, se spală circuitul apoi se introduce soluţie nouă de dializă. În medie se fac 4 schimburi pe zi a câte 2 litri/schimb dar, în funcţie de calităţile membranei peritoneale (apreciate prin TEP) se pot face modificări ale frecvenţei şi volumului schimburilor.

2. Automată

Schimburile se realizează cu ajutorul unor maşini (cyclers) ce funcţionează pe principiul de pompă.

- **Volumul schimburilor şi frecvenţa lor**

Regimul standard pentru CAPD utilizează 4 schimburi/zi a 2 l fiecare. În funcţie de caracteristicile pacientului volumele şi timpul de staţionare al soluţiilor sunt individualizate. **Factorii luaţi în calcul la prescrierea volumelor şi frecvenţei de dializă peritoneală** sunt:

- caracteristicile pacientului: greutate, înălţime, suprafaţa corporală;
- dietă;
- funcţia renală reziduală;
- caracteristicile membranei peritoneale apreciate prin TEP;
- clearance-ul ureei şi creatininei

- **Compoziţia soluţiilor** va fi stabilită în funcţie de câştigul ponderal şi parametrii biochimici.

Creşterea în greutate prin retenţie hidrosalină va necesita folosirea de soluţii hipertone pentru a obţine o ultrafiltrare mai mare. Concentraţia elelctroliţilor poate fi modificată după cum am specificat şi mai sus.

F. APRECIEREA EFICACITĂŢII DIALIZEI PERITONEALE

- Parametrii pentru aprecierea eficienţei dializei:

- creatinina serică mai mică 12-15 mg%;
- valori normale ale electroliţilor serici: Ca, Mg, bicarbonat;
- albuminemie normală (indicator al stării de nutriţie);
- clearance-ul fracţionat al ureei în funcţie de volumul său de distribuţie - Kt/V (în care K= clearance-ul ureei la nivelul membranei peritoneale, t = durata tratamentului şi V= volumul de distribuţie al ureei) - optim între 1,9-2,3;
- clearance-ul de creatinină;
- menţinerea greutăţii uscate.

G. COMPLICAŢIILE DIALIZEI PERITONEALE

- *Efecte nedorite ale terapiei prin dializă peritoneală:*

- bioincompatibilitatea soluţiilor pentru dializa peritoneală;
- efectele volumului soluţiei infuzate:
  - creşterea presiunii intraabdominale - măreşte riscul herniilor, disfuncţiilor cardiopulmonare, hemoroizilor, scurgerilor de dializat;
  - alterarea funcţiilor respiratorii - reducerea capacităţii reziduale, mai rar a capacităţii vitale;
  - consecinţe hemodinamice: scăderi ale capacităţii de umplere diastolică, hipertrofia de sept şi/sau hipertrofia concentrică a ventriculului stâng;
  - afectarea fiziologiei naturale a peritoneului (a secreţiei de surfactant) şi a flu-

xului fiziologic al fluidului peritoneal (cei 50 ml de fluid cu fagocite macrofage, imunoglobuline şi complement ce se găsesc în mod normal în cavitatea peritoneală, asigurând lubrifierea viscerelor abdominale şi efectul bactericid.

- consecinţe metabolice:
  - pierderi proteice (între 5-12 g/24h) datorate permeabilităţii crescute a peritoneului;
  - pierderi de aminoacizi (circa 2 g/zi);
  - încărcarea cu glucoză - prin absorbţia peritoneală a 100-200 g/24h. Pot dezvolta chiar diabet insulino-dependent;
  - hipertrigliceridemia (prin sinteza crescută din glucoza absorbită) accentuează ateroscleroza accelerată a uremicilor;
- pierderi de vitamine - B_1, B_6, acid folic, vitaminele C şi D.
- manifestări digestive: scăderea apetitului bolnavilor dializaţi peritoneal poate combina ca etiologie hiperglicemia constantă şi dializa insuficientă.
- factori ecologici - cantitate mare de reziduuri.

● *Dializa ineficientă* - cauze posibile:

- deteriorarea funcţiei renale restante, fără ajustarea compensatorie a regimului de dializă;
- nerespectarea numărului şi tehnicii schimburilor;
- alterarea capacităţii de transport peritoneal.

Imposibilitatea rezolvării acestor probleme impune transferul pacientului pe hemodializă.

● *Malnutriţia* - cauze posibile:

- anorexia datorată subdializării, cu scăderea aportului proteic;
- pierderile de aminoacizi şi proteine în dializat;
- peritonite (accentuează pierderile proteice prin soluţia de dializă) sau alte stări hipercatabolice.

● *Complicaţii cardiovasculare*

Reprezintă cauza principală de deces. Deşi se obţine o mai bună stabilitate hemodinamică şi un mai bun control al HTA, dislipidemia accentuează ateroscleroza sistemică.

● *Alte complicaţii:*

- dureri lombare persistente;
- obezitate;
- amiloidoză - prin creşterea nivelului seric al beta2-microglobulinei;
- boala polichistică renală dobândită;
- sleep-apneea;
- stări hiperosmolare;

● ***Peritonitele***

Sunt cele mai frecvente şi grave complicaţii ale dializei peritoneale; reprezintă principala cauză de spitalizări repetate şi de trecere pe hemodializă. Peritonitele determină - prin inflamaţia membranei peritoneale - creşterea pierderilor de proteine şi aminoacizi în fluidul de dializă, scăderea capacităţii de ultrafiltrare; recăderile sau reinfecţiile frecvente duc la sclerozarea peritoneului şi dializă ineficientă, impunându-se trecerea pe hemodializă.

1. *Etiopatogenia peritonitelor* este arătată în tabelul de mai jos:

Calea de pătrundere	Microorganism	Frecvenţă (%)
Transluminală	Staphilococcus epidermidis	
	Acinetobacter	30-40%
Periluminală	Staphilococcus epidermidis	
	Staphilococcus aureus	
	Pseudomonas	
	Fungi (Candida, Fusarium)	20-30%
Transluminală	Germeni Gram negativi	
	Anaerobi (bacterioides fragilis)	25-30%
Hematogenă	Streptococi	
	B. Koch	5-10%
Ascendentă	Fungi	
	Anaerobi	
	Lactobacili	2-5%

2. *Diagnosticul pozitiv* al peritonitelor cuprinde:

- semne şi simptome de inflamaţie peritoneală: durere abdominală difuză, sensibilitate la decompresie, febră; mai rar apar anorexia, greaţa, dificultăţile de drenaj;

- lichid de dializă tulbure, cu peste 100 celule/mm3, din care peste 50% neutrofile. Această ultimă condiţie exclude alte cauze ale tulburării dializantului (eozinofilie; contaminare cu sânge, fibrină, limfă; inflamaţii intestinale). Celularitatea normală a lichidului peritoneal este situată sub limita de 50 de celule/mm3, majoritatea fiind macrofage şi monocite;

- identificarea germenilor prin coloraţii Gram sau culturi din lichidul peritoneal.

3. *Diagnosticul diferenţial* se face cu alte cauze de tulburare a lichidului peritoneal:

- eozinofilia peritoneală: asimptomatică, culturi negative, probabil alergică; se remite spontan sau după administrare de hemisuccinat de hidrocortizon intraperitoneal, în câteva zile;

- sânge sau fibrină în lichidul peritoneal;

- contaminarea limfatică;

- inflamaţii intestinale: colecistite, pancreatite, apendicite, salpingite;

- diaree.

4. *Tratamentul* peritonitelor:

- reducerea timpului de staţionare a lichidului în peritoneu, prin creşterea frecvenţei schimburilor;

- prelevarea imediată a probei de lichid, cu sau fără exsudat de la nivelul locului de ieşire şi realizarea de culturi, antibiogramă, coloraţii Gram. Până la obţinerea rezultatelor se începe tratamentul cu un antibiotic sau cu asocieri de antibiotice cu spectru cât mai larg. După aflarea rezultatelor (la 24 - 48 de ore din momentul 0 al diagnosticului de peritonită), tratamentul se va modifica în funcţie de germenele izolat:

- germeni Gram (+): vancomicina 2 doze a 2 g intraperitoneal, la interval de 7 zile;
- germeni Gram (-) sau culturi sterile: ceftazidime (încărcare 500 mg/l, întreţinere 125mg/l) + vancomicina (o doză de 2 g intraperitoneal); alternativă: gentamicină (4 - 8 mg/l în fiecare schimb) + vancomicina o singură doză de 2g intraperitoneal;
- fungi: flucytosine (încărcare cu 2000 mg p.o., întreţinere 100 mg/zi p.o.).

Antibioterapia va dura încă 5-7 zile după ce fluidul peritoneal a devenit clar sau după obţinerea primei culturi negative; în infecţii grave se poate ajunge la 21, chiar 28 de zile de tratament. În cazurile severe, antibioterapia intraperitoneală poate asocia tratament sistemic: de exemplu în infecţiile cu stafilococ auriu se adaugă rifampicină; în peritonitele cu piocianic, ticarcilină sau piperacilină parenteral.

Lipsa de răspuns la tratament sau recăderea după 2 săptămâni de la încetarea antibioterapiei reprezintă indicaţii de îndepărtare a cateterului. După extragerea cateterului infectat se recomandă o perioadă de 2-3 săptămâni de pauză până la implantarea unui nou cateter peritoneal, timp în care pacientul va fi hemodializat pe cateter venos central.

5. *Profilaxia peritonitelor*

Cea mai importantă metodă de prevenţie este respectarea întocmai a tehnicii corecte de dializă: mediu igienic, dezinfectarea suprafeţelor înaintea fiecărui schimb, respectarea procedurii de de schimb şi îngrijirea corectă a locului de ieşire al cateterului.

Nu se practică antibioterapie profilactică decât în următoarele situaţii:

- înaintea inserţiei cateterului: vancomicina 500 mg i.v.;
- după intervenţii stomatologice: penicilină;
- după colonoscopie: orice antibiotic cu spectru pe germeni gram negativi;
- la purtătorii nazali de stafilococ: rifampicină oral.

H. NUTRIŢIA PACIENŢILOR DIALIZAŢI PERITONEAL

La iniţierea dializei, majoritatea pacienţilor au un grad variabil de malnutriţie proteincalorică. Dieta dializaţilor peritoneal trebuie să ţină seama de faptul că, prin dializat, se pierd proteine şi aminoacizi; circa 5-15 g aminoacizi se pierd zilnic (pierderi aproximativ egale cu cele prin hemodializă). Pierderile de proteine sunt constante şi independente de protocolul dializei; în timpul episoadelor de peritonită pierderile de proteine se accentuează considerabil. Absorbţia glucozei din dializat şi distensia peretelui abdominal poate produce anorexie; de aceea se recomandă evitarea schimburilor înaintea meselor şi, dacă anorexia persistă, mesele să fie servite numai după drenarea dializatului din cavitatea abdominală.

- **Necesarul nutriţional al dializaţilor peritoneal**

- aport energetic: 35-45 kcal/kg/zi (inclusiv caloriile rezultate din glucoza absorbită, variabilă de la individ la individ şi putând reprezenta între 15-30% din aportul total energetic). Trebuie reţinut că absorbţia continuă de glucoză din dializat poate duce la obezitate, hipertrigliceridemie; la aceşti pacienţi se pot folosi ca agenţi osmotici, în loc de glucoză, aminoacizi.
- aport proteic de de 1,2g/kg/zi din care aproximativ 50% de înaltă valoare biologică.
- 35% din calorii sunt date de hidrocarbonate; restul de energie nonproteică este dată de lipide cu raportul

$$\frac{\text{acizi graşi polinesaturaţi}}{\text{acizi graşi saturaţi}} = \text{peste } 1{,}5$$

- aportul de calciu şi fosfaţi (vezi „Osteodistrofia renală“).
- potasiu: 60-80 mmol/zi.
- vitaminele hidrosolubile trebuie suplimentate pentru a compensa piederile prin soluţia de dializă: vitamina B_6: 5-10 mg/zi, vitamina B_1 10-40 mg/zi, acid folic 1 mg/zi, vitamina C: 100 mg/zi; suplimentarea cu vitamine liposolubile nu este necesară cu ex-

cepţia vitaminei D (vezi capitolul „Osteodistrofia renală"); administrarea de vitamină A este contraindicată datorită riscului de toxicitate.

Controlul dietei şi depistarea semnelor de malnutriţie se fac în maniera descrisă în capitolul „Hemodializa".

I. DIALIZA PERITONEALĂ LA DIABETICI

Reprezintă metoda de supleere renală preferată la uremicii diabetici datorită avantajelor pe care le prezintă în comparaţie cu alte tehnici:

- posibilitatea de a administra insulina intraperitoneal;
- control eficient al valorilor presiunii arteriale;
- menţinerea unei balanţe hidroelectrolitice echilibrate;
- abordul peritoneal uşor de realizat - comparativ cu accesul vascular dificil la aceşti bolnavi;
- avantaje socio-economice - mobilitatea bolnavilor şi independenţa lor faţă de centrul de dializă.

Avantaje ale dializei peritoneale în comparaţie cu hemodializa:

- stabilizarea sau chiar regresia complicaţiilor oculare (lipsa jocurilor presionale intravasculare la nivelul retinei);
- păstrare pentru un timp mai lung a funcţiei renale reziduale (evitarea variaţiilor presionale mari la nivelul capilarelor glomerulare, precum şi a interacţiunii dintre sânge şi membrana de dializă - din care rezultă eliberare de citokine nefrotoxice).

J. DIALIZA PERITONEALĂ LA COPII

Metoda indicată cu predilecţie pentru supleerea funcţiei renale la copii este CAPD, datorită simplităţii sale şi avantajelor sociale şi medicale pe care le oferă:

- abord facil, comparativ cu accesul vascular dificil la vârste mici;
- simplitatea manevrei, comparativ cu dificultăţile tehnice din hemodializă;
- posibilitatea realizării dializei peritoneale la domiciliu.

Caracteristici fiziologice peritoneale specifice la copii:

- suprafaţă dublă peritoneală raportată la unitatea de suprafaţă corporală;
- capacitate netă de ultrafiltrare inferioară adultului (datorată absorbţiei limfatice superioare);
- rate superioare de absorbţie a glucozei (prin suprafaţă peritoneală proporţional mai mare pe unitatea de suprafaţă corporală).

Prescripţia pentru CAPD la copii se face folosind un TEP cu o tehnică ce diferă de cea a adultului.

TRANSPLANTUL RENAL

Transplantul renal (TR) este o modalitate superioară de tratament a IRC, atât în ceea ce priveşte rata de supravieţuire cât şi cea a costului îngrijirii medicale.

IMUNOBIOLOGIA TR

Rejetarea grefei reprezintă problema majoră a acestui tratament. Atât rejetul (Rj) cât şi acceptarea grefei depind de o serie de proteine moştenite care se află pe suprafaţa celulelor. Genele care codifică aceste proteine sunt genele de histocompatibilitate, numite aşa datorită rolului lor major în recunoaşterea antigenică şi în imunobiologia transplantului şi, au fost numite **complexul major de histocompatibilitate - CMH.** Modul natural

de a diminua intensitatea răspunsului imun declanşat împotriva alografei renale este de a avea un „match" cât mai bun al antigenelor CMH.

Genele umane CMH se află pe **braţul scurt al cromozomului 6** şi codifică un polimorfism de molecule de pe suprafaţa celulară, aloantigene numite HLA (Human Leukocyte Antigen - numite astfel deoarece au fost pentru prima dată identificate pe suprafaţa leucocitelor). Transmiterea lor este mendelian codominantă.

În funcţie de distribuţia celulară, structura chimică şi cristalografică se disting două clase HLA - clasa I şi clasa II - cu implicaţii diferite în patologia de transplant.

- **Antigenele HLA clasa I** (HLA -A, -B şi -C) se află pe toate suprafeţele celulare în concentraţii variabile. Recunoaşterea antigenelor (Ag) legate de Ag HLA clasa I este realizată de către limfocitele T CD8+ [citotoxice (Tc)].
- **Antigenele HLA clasa II** (HLA -DR, -DP şi -DQ) sunt distribuite doar pe celulele prezentatoare de Ag (CPAg): monocite B, macrofage, celule dendritice ale organelor limfoide, celule mezangiale, celule Kupffer, pecum şi pe limfocite şi celulele epiteliale timice. Recunoaştere Ag legate de aceste molecule este realizată de limfocitele T CD4+ [helper (Th)] cu rol foarte important în iniţierea răspunsului imun faţă de Ag de transplant.

Funcţia imunologică principală a produşilor genici CMH este de a prezenta antigenul (Ag), ca fragmente de proteine străine, limfocitelor T care le recunosc prin receptorii lor (TCR - T cell receptor) şi intereacţionează cu ele.

În rejet, moleculele alogenice clasa I şi II devin ţinte pentru răspunsul imun al organismului gazdă.

- Exprimarea acestor molecule poate fi indusă de citokine, mai ales de interferoni (IFN):

- IFN alfa şi beta - induc exprimarea moleculelor clasa I;
- IFN gamma - induce exprimarea ambelor clase moleculare şi favorizează exprimarea Ag HLA cls.II pe celule pe care nu sunt exprimate în mod normal, acest fapt fiind cel mai bine exemplificat în infecţia cu citomegalovirus (CMV) (foarte frecventă la pacienţii transplantaţi şi cu mare risc vital) în care CMV eliberează IFN gamma care induce exprimarea Ag clasei II, acestea devenind ţinte pentru celulele T aloreactive, cu iniţierea reacţiei de rejet a grefei.

Incompatibilitatea antigenică primitor/donator pentru HLA clasa I induce un răspuns imun de intensitate mai mică decât cea pentru HLA clasa II. Antigenele CMH per se nu sunt puternic imunogene, decât dacă sunt prezentate limfocitelor T ale primitorului pe suprafaţa celulelor limfoide.

În afara CMH există mai multe complexe minore de histocompatibilitate responsabile probabil, de rejetul care apare la transplantul efectuat între gemeni univitelini (rolul acestor complexe se află încă în studiu).

Recunoaşterea Ag de transplant de către limfocitele T ale organismului gazdă se numeşte recunoaştere alogenică sau alorecunoaştere.

Există două căi distincte de alorecunoaştere:

1. calea directă = în care receptorii celulelor TcCD8+ recunosc direct moleculele CMH aflate pe celulele ţintă ale donatorului generându-se un răspuns citotoxic primar, cu rol primordial în rejetul precoce al grefei;

2. calea indirectă = în care receptorii limfocitelor ThCD4+ recunosc peptidele CMH ale donatorului numai după procesarea şi prezentarea lor de către CPAg ale primitorului, această cale fiind implicată în apariţia rejetului cronic.

• CD4 şi CD8 (numite molecule accesorii) sunt proteine de pe suprafaţa celulelor T care favorizează interacţiunea dintre TCR şi Ag CMH de pe suprafaţa CPAg. Alături de TCR, pe suprafaţa celulară se află şi complexul peptidic CD3, fără a cărui prezenţă nu se produce activarea limfocitelor T.

• Recunoaşterea Ag de către celulele Th este urmată de transformarea conformaţională a complexului CD3 ce permite activarea unei cascade enzimatice intracelulare, care are ca final activarea **calcineurinei** - o fosfatază implicată în transcripţia genei interleukinei 2 (IL2). IL2 acţionează ca un autacoid legându-se de propriul receptor de pe suprafaţa Th completând activarea acestora. Ciclosporina A (CSA) şi Tacrolimus (FK506) - imunosupresoarele (IS) „de bază" din terapia posttransplant - inhibă activitatea calcineurinei cu blocarea activării limfocitelor Th şi oprirea răspunsului imun.

Limfocitele Th activate prin recunoaşterea Ag CMH prezentate de CPAg secretă limfokine:

• IL2 - necesară pentru maturarea limfocitelor Tc;

• IL4 - necesară pentru creşterea şi diferenţierea celulelor B în CPAg;

• IFN gamma - induce exprimarea CMH clasa II pe diferite ţesuturi şi activează macrofagele.

Limfocitele Th atrag şi leucocitele la locul reacţiei imune şi cresc activitatea altor celule (Natural Killer - NK).

Antigenele activează şi limfocitele Ts care pot inhiba răspunsul imun la diferite nivele.

Aceste evenimente imunologice sunt implicate în apariţia rejetului grefei sau acceptarea sa prin terapie imunosupresoare.

EVALUAREA PRETRANSPLANT A PRIMITORULUI

Fiecare pacient cu IRC este un potenţial candidat pentru TR. Evaluarea pretransplant a acestor pacienţi cuprinde următoarele **investigaţii de rutină:**

- anamneza completă şi examen fizic;
- hemograma completă şi teste serologice uzuale;
- timpul de protrombină şi timpul parţial de tromboplastină;
- determinarea grupului sanguin ABO şi Rh;
- titrul de AgHBs, AcHBs, Ac specifici hepatitei cu virus C, VDRL, HIV, virus herpes simplex şi CMV;
- ex. ginecologic/prostată şi examen Papanicolau;
- rgf. toracică;
- EKG;
- tipare tisulară (grup ABO; HLA-A,B, C, DR; crossmatch) şi Ac citotoxici.

CÂTEVA ASPECTE SPECIFICE LEGATE DE BOALA RENALĂ PRIMARĂ

• **Diabetul zaharat** - de preferat transplant combinat renal-pancreatic; pierderea grefei prin recurenţa nefropatiei este rară.

• **LES** - pacienţii cu boală renală activă nu sunt candidaţi pentru TR. Evidenţierea serologică a bolii în condiţii de inactivitate clinică nu reprezintă o contraindicaţie. Cei cu antecedente trombotice sunt testaţi pentru evidenţierea Ac anticoagulanţi şi anticardiolipin a căror prezenţă predispune la episoade trombotice posttransplant.

• **GSFS** - deoarece recurenţa acesteia pe rinichiul de TR este foarte mare (la 25% dintre pacienţi recurenţa apare în zile/săptămâni posttransplant) pacienţii trebuie informaţi asupra acestui risc.

● **Sindromul Goodpasture** - TR se practică atunci când pacientul este stabil clinic iar titrul Ac antiMBG este nedetectabil. Nu este necesară nefrectomia rinichiului nativ pretransplant.

● **Sindromul Alport** - impune screening familial în cazul efectuării TR de la donator înrudit. Mai puţin de 10% dintre pacienţi dezvoltă Ac antiMBG de novo cu GN crescentică - prognostic nefavorabil.

● **Amiloidoza** - acesti pacienţi au o rată de mortalitate în posttransplant mai mare decât media, depinzând de extinderea amiloidozei: cord, ficat, splină, tract gastrointestinal.

● **Paraproteinemia** - la toti pacienţii de peste 60 ani se face screening pentru paraproteină prin imunoelectroforeză plasmatică şi/sau la cei cu IRC de etiologie incertă. Dacă se identifică o gamopatie monoclonală se continuă evaluarea seriată timp de 12 luni. Absenţa dezvoltării MM sau a macroglobulinemiei > 12 luni permite efectuarea TR. Aceşti pacienţi au riscul de a dezvolta infecţii în posttransplant sau de afectare a funcţionalităţii grefei prin deshidratare, hipercalcemie, hiperuricemie. În unele programe de TR, paraproteinemia este contraindicaţie pentru TR.

● **BPR** - uneori este necesară nefrectomia, nu numai datorită complicaţiilor menţionate mai jos, ci şi pentru a crea spaţiul necesar grefei renale.

● **Sclerodermia** - nu mai este o contraindicaţie a TR, CSA fiind în studiu pentru terapia sclerodermiei. În postTR este necesar un control riguros al valorilor TA fiind utilă folosirea precoce a IEC.

● **Hiperoxaluria primară** - de elecţie este transplantul hepato-renal.

● **Vasculitele sistemice** - este foarte rară recurenţa pe grefă.

● **Granulomatoza Wegener** - are o recurenţa de circa 70% ceea ce impune adăugarea ciclofosfamidei în terapie. Nu este clar încă dacă monitorizarea titrului ANCA în postTR este utilă.

Recurenţa glomerulopatiilor în grefa renală, în ordinea scăderii frecvenţei: glomerulonefrita membranoproliferativă tip II, purpura Henoch-Schonlein, nefropatia cu IgA, glomeruloscleroza focală şi segmentară, glomerulonefrita membranoproliferativă tip I etc.

Rinichiul de transplant este plasat, de regulă, în fosa iliacă dreaptă. În mod firesc nu este necesară nefrectomia rinichiului nativ. Societatea Americană de Transplant recomandă **nefrectomia rinichiului nativ** în câteva situaţii:

- infecţii parenchimatoase cronice;
- litiaza suprainfectată;
- proteinurie de rang nefrotic;
- HTA refractară;
- BPR cu rinchi foarte mari, infecţii recurente sau hematurie masivă;
- în cazul suspicinii de neoplasm renal;
- reflux vezico-ureteral suprainfectat.

În perioada de evaluare pacientul trebuie informat asupra posibilelor **variante evolutive:**

- riscurile intervenţiei chirurgicale şi ale imunosupresiei (IS);
- complicaţii postoperatorii;
- tipurile de rejet;
- creşterea riscului de infecţii şi neoplazii (ambele cu risc vital);

- complianţa la terapia IS pe toata durata supravieţuirii grefei;
- compararea beneficiului TR de la donator viu faţă cu cel al TR de la cadavru;
- riscul de reîntoarcere în program de dializă sau realizarea unui al doilea TR;
- pentru femeile în perioada de activitate sexuală - posibilitatea menţinerii unei sarcini postTR.

FACTORII DE RISC pot fi reprezentaţi de:

- **boli organice:**

- boli cardiovasculare;
- boli gastrointestinale - boala ulceroasă; episoade de pancreatită în antecedente; litiaza veziculară (impune colecistectomie pretransplant); diverticulita colonică (colectomie pretransplant);

- **caracteristicile individuale:**

- vârsta: vârstele extreme au incidenţa mai mare a pirederii grefei şi a morbidităţii;
- obezitatea: risc de complicaţii pulmonare, CV şi de câştig ponderal prin terapia cortizonică;
- TR predialitic: 5-10% dintre pacienţii cu IRC primesc o grefă în perioada predialitică;
- pacienţii înalt sensibilizaţi: cca. 40% dintre potenţialii primitori de TR au titruri crescute de Ac citotoxici preformaţi (care pot iniţia rejetul grefei), rezultaţi din insuficienţa unei grefe anterioare, femei multipare, transfuzii sanguine repetate.

CONTRAINDICAŢIILE TR:

- neoplasme metastazate;
- insuficienţa cardiacă refractară;
- insuficienţa respiratorie cronică severă;
- hepatopatii cronice;
- afectare vasculară severă (coronariană, cerebrală, periferică).
- infecţie cronică netratată;
- HIV;
- tulburare majoră de coagulare;
- boală psihică severă;
- alcoolism, dependenţa de droguri.

EVALUAREA PRETRANSPLANT A DONATORULUI

Potenţialii donatori sunt:

- donator viu - înrudit;
- donator viu neînrudit;
- donator cadavru.

Avantajele potenţiale ale TR de la donator viu faţă de cele ale TR de la cadavru:

1. rezultate mai bune pe termen scurt şi lung;
2. evitarea aşteptării îndelungate pentru TR de la cadavru;
3. regimul IS este mai puţin agresiv;

Dezavantajele potenţiale ale TR de la donator viu:

1. stresul psihologic al donatorului şi familiei;
2. inconvenientele şi riscurile investigaţiilor (ex: UIV, angiografia);
3. mortalitatea operatorie;
4. complicaţii postoperatorii;
5. morbiditatea pe termen lung (HTA uşoară +/- proteinurie);
6. risc de injurie traumatică a rinichiului restant.

Investigarea donatorului cuprinde:

- tipare tisulară;

● evaluarea pacientului - ca pentru primitor (+) sumar urină, SW, urocultură, test de sarcină, urina/24h (două determinări pentru proteinurie şi creatinină); EKG de efort la cei peste 50 ani; UIV; evaluare psihiatrică; angiografie renală; repetarea testului cross-match pretransplant.

Criterii de excludere pentru donatorii vii:

- vârsta: < 18 ani şi > 65 ani;
- HTA (TA > 140/90 mmHg sau necesitatea medicaţiei);
- DZ (manifest sau test de toleranţă la glucoză modificat sau prezenţa HbA_{1C});
- proteinurie > 250 mg/24h;
- istoric de litiază renală;
- RFG scazută (ClCr < 80 ml/min);
- hematurie microscopică;
- anomalii urologice;
- afecţiuni organice semnificative;
- obezitate: > 30% peste greutatea ideală;
- istoric de TEP sau tromboze;
- contraindicaţii psihiatrice.

În cazul **TR de la cadavru,** secvenţa evenimentelor pretransplant este:

- Recunoaşterea potenţialului donator (cei care nu reprezintă contraindicaţii pentru TR);
- Stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală şi informarea familiei;
- Avizul familiei donatorului pentru prelevarea rinichiului;
- Tiparea tisulară;
- Prelevarea şi prezervarea rinichiului;
- Cercetarea listei locale şi naţionale pentru potenţialii primitori;
- Selecţionarea primului pacient compatibil;
- Internarea pacientului;
- Pregătirea pacientului în cazul în care panelul de Ac reactivi este crescut;
- Crossmatch-ul între serul donatorului şi limfocitele pacientului;
- Anamneza preoperatorie şi ex. fizic;
- Radiografie pulmonară, EKG, determinarea grupului sanguin şi investigaţii bio-umorale de rutină preoperator;
- Dializă dacă este necesar;
- Transplant.

CONTRAINDICAŢIILE TR DE LA CADAVRU

Absolute	Relative
● vârsta > 70 ani; ● boală renală cronică; ● neoplazii; ● HTA severă; ● septicemie; ● abuz de medicamente; ● AgHBs +; ● HIV +; ● perforare intestinală; ● timp de ischemie caldă prelungit.	● vârsta > 60 ani şi < 6 ani; ● HTA uşoară; ● infecţii în tratament; ● NTAc; ● afecţiuni medicale (LES, DZ); ● ischemie rece prelungită; ● teste + pentru hepatita C.

PRELEVAREA ŞI PREZERVAREA RINICHIULUI

Prelevarea rinichiului se face în bloc cu aorta şi vena cavă. Încă din acest moment, rinichiul se menţine acoperit cu ghiaţă; înainte de TR este prezervat într-o soluţie specială în amestec cu ghiaţă. Soluţia clasică folosită pentru prezervare este soluţia Collins. Este bogată în potasiu, este hiperosmolară şi are o compoziţie asemănătoare cu cea a mediului intracelular, pentru a stabiliza membranele celulare şi pentru a preveni hiperhidratarea intracelulară.

Timpul optim de prezervare este de 48-72 ore.

TIPAREA TISULARĂ ŞI CROSSMATCH-UL

Pentru tiparea tisulară se folosesc limfocitele, pentru că exprimă Ag HLA în cea mai mare concentraţie şi sunt foarte uşor de manipulat in vitro. În general, principiul este acelaşi ca pentru tiparea Ag eritrocitare: Ag prezent pe suprafaţa celulelor este detectat prin Ac.

Pentru determinarea Ag ABO şi Rh se foloseşte reacţia de aglutinare.

Pentru determinarea Ag HLA se foloseşte reacţia de microlimfocitotoxicitate care include prezenţa Ac şi a C. Celula este definită ca fiind de acel tip atunci când un Ac specific reacţionează cu ea. Testarea pentru Ag HLA clasa I se face pe limfocitele din sângele periferic sau limfocite T iar cea pentru Ag HLA clasa II se face pe limfocitele B.

Dintre tehnicile de tipare tisulară, cele mai frecvent folosite sunt:

- Tehnica serologică de identificare a Ag HLA clasa I şi II prin testul de microlimfocitotoxicitate care include separarea limfocitelor T şi B şi reacţia Ag-Ac în prezenţa complementului.
- Determinarea Ag HLA prin tehnici de biologie moleculară.

Crossmatch-ul se efectuează prin testul de microlimfocitotoxicitate punând în contact serul donatorului cu limfocitele primitorului în prezenţa complementului.

TERAPIA IMUNOSUPRESOARE

Medicaţia IS deprimă nu numai răspunsul imunologic faţă de grefă, ci şi activitatea imunologică normală, scăzând posibilităţile de aparare ale organismului gazdă.

„Standardul de aur" al terapiei IS este combinaţia:

Ciclosporina A (CSA) + Azatioprină (AZT) + Steroizi

Folosirea combinată a acestora asigură şi o IS optimală şi folosirea drogurilor în doze mai reduse.

A. CICLOSPORINA

Este obţinută din familia de fungi Tolypocladium inflatum.

1. Mecanism de acţiune:

La nivel intracelular CSA se leagă de ciclofilina A complexul format cuplându-se cu calcineurina, împiedicând astfel transcripţia genei IL2.

- are acţiune precoce după expunerea primitorului la grefă;
- acţiune predominantă împotriva limfocitelor Th --> inhibă sinteza citokinelor, mai ales IL2, împiedicând astfel, generarea limfocitelor Tc;
- nu supresează limfocitele Ts;
- inhibă exprimarea Ag CHM clasa II indusă de IFN gama;
- inhibă eliberarea IFN gama din celulele T activate.

2. Farmacocinetică:

- după o singură doză nivelul maxim este atins în 2-6 ore, iar nivelul „de bază" (trough level) în 12-16 ore; de aceea se administrează în 2 prize;

- absorbţia este foarte variabilă, fiind influenţată de o multitudine de factori;
- 1/3 din CSA plasmatică este legata de lipoproteine, restul de eritrocite;
- pentru atingerea nivelului terapeutic sunt necesare câteva zile şi de aceea în primele zile se prefera administrarea i.v.;
- nivelul seric stabil este atins în 4-8 săptămâni;
- nu dializează semnificativ;
- necesită un interval mai mare de administrare la vârstnici şi la cei cu hepatopatii.

3. Forme de prezentare:

- soluţie orală 100 mg/ml;
- capsule de 25, 50 şi 100 mg;
- forma de microemulsie (Neoral) - recent intrată în uz, este foarte utilă la cei cu toleranţă digestivă proastă;
- fiole cu 50mg/ml.

Conversia de la forma injectabilă în cea orală este de 1:3.

4. Mod de administrare:

Modul de administrare depinde de protocolul fiecărui centru de TR, preferându-se aministrarea i.v. cu 1-2 zile preoperator, în timpul intervenţiei chirurgicale şi câteva zile în postoperator (3-4 zile).

Doza variază între 3mg/Kg/zi şi 10mg/Kg/zi în două prize, administrarea i.v. făcându-se la 1/3 din această doză.

5. Monitorizarea:

Monitorizarea se face pe tot parcursul tratamentului pentru a se menţine dozele terapeutice şi pentru a fi evitate reacţiile adverse, dintre care cea mai de temut este nefrotoxicitatea. **Determinarea se face din sângele integral şi se preferă măsurarea nivelului seric inainte de următoarea doză (la 12 ore după administrare = trough level).**

Se urmăreşte menţinerea unui nivel sanguin de 150-250ng/ml în primele 6 luni şi apoi, în jur de 100 ng/ml pe termen lung, nivele care sunt atinse la doze de 3-7mg/kg/zi p.o.

6. Reacţii adverse:

a. Nefrotoxicitatea:

- prin efectul vasoconstrictor la nivelul arteriolei glomerulare aferente, datorat reducerii secreţiei renale de PG vasodilatatoare, se produce scăderea FSR;
- mecanism toxic direct la nivelul TCP;

Nefrotoxicitatea CSA poate fi:

- **imediată** - duce la nefuncţionalitatea pimară a grefei, mai ales în cazul TR de la cadavru (în aceste cazuri se evită folosirea protocoalelor IS cu CSA).
- **acută** (SHU-like)- în primele săptămâni postTR şi este foarte greu de diferenţiat de Rj acut; este reversibilă la reducerea dozelor;
- **cronică** - se diagnostichează numai histologic: fibroză severă difuză sau în benzi (caracteristică este cea din urmă) cu arteriolosclerozăă. Studii recente au demonstrat potenţialul parţial reversibil al arteriolosclerozei la reducerea dozelor.

b. Hepatotoxicitatea - alterare reversibilă, la reducerea dozelor, a probelor hepatice.

c. Neoplazii - frecvenţă crescută a limfoamelor şi carcinoamelor cutanate.

d. Reacţii cutanate - hirsutism, hiperkeratoză, chiste sebacee.

e. Reacţii gastrointestinale - greaţă, vărsături (Neoralul este mai bine tolerat).

f. Efecte metabolice:

- hiperkalemie - prin scăderea aldosteronului sau defect TCP primar;

- hiperuricemie - risc de apariţie a gutei (probabil tot prin defect TCP primar);
- hiperglicemie - prin efect toxic direct pancreatic (riscant şi datorită asocierii steroizilor);
- hipomagneziemie - creşterea eliminării renale a Mg.

g. Efecte neurologice - tremor, convulsii, parestezii, depresie.

h. Cardiovascular:
- HTA prin vasoconstricţia renală şi activare simpatică;
- tromboze arteriale şi venoase probabil datorită inhibării metabolismului acidului arahidonic.

i. Stomatologic - hipertrofie gingivală.

j. Hematologic - AHAI atunci când grefa este a unui donator cu grup sanguin 0, iar primitorul are grup sanguin A sau B.

7. Interacţiuni medicamentoase:

CSA este metabolizată în ficat prin intervenţia citocromului P450.

Medicamente care cresc nivelul sanguin al CSA prin inhibarea cit.P450 sau competitiv pe căile sale: ketokonazol, verapamil, doxiciclină, eritromicina, diltiazem, josamicina, nicardipina, steroizi în doze mari, metoclopramid, furosemid în doze mari.

Medicamente care scad nivelul sanguin al CSA prin stimularea cit.P450: fenitoin, izoniazida, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, biseptol, dilantin.

Medicamente cu nefrotoxicitate aditivă: aminoglicozide, melfalan, TMP, amfotericina B, AINS, biseptol.

B. AZATHIOPRINA

Face parte dintre thiopurine. Este metabolizată hepatic în 6-mercaptopurină şi apoi în acid 6-thiozinic.

1. Mecanism de acţiune:
- inhibă sinteza de ADN şi ARN prin împiedicarea sintezei acizilor adenilic şi guanilic din acid inozinic;
- supresează sinteza de purine prin activarea unei bucle de feed-back negativ;
- blochează sinteza IL2 - împiedică replicarea materialului genetic precursor al IL2.
- nu este utilă în terapia episoadelor de rejet.

2. Farmacocinetică:
- catabolizarea ei se face prin oxidare directă de către xantinoxidază, de aceea, administrarea concomitentă de alopurinol este foarte riscantă şi necesită reducerea dozelor de AZT cu 25-50%;
- după o doză orală se atinge un peak seric în 1-2 ore şi revine la valorile de bază după 12-24 ore; de aceea se administrează într-o singură priză;
- metaboliţii finali sunt inactivi şi sunt excretaţi urinar;
- eficacitatea nu depinde de nivelul ei seric;
- nu dializează semnificativ.

În asocire cu CSA şi P doza este de 1-2mg/zi.

3. Reacţii adverse:
- depresie medulară (L >H>T) exacerbată de orice infecţie virală (mai ales CMV); leucopenia < 4000 L impune sistarea administrării;
- anemie megaloblastică;
- disfuncţie hepatică;
- interferă cu alopurinolul;

- alopecie;
- colestază;
- pancreatită - rar;
- predispoziţia la infecţii, modificări tegumentare şi predispoziţia la neoplasme - sunt Ra comune cu cele ale steroizilor.

C. STEROIZII

1. Mecanism de acţiune:

a. blocarea expresiei genelor citokinelor - pentru că sunt hidrofobi, difuzează intracelular, se translocă în nucleu şi inhibă transcripţia genelor citokinelor:

- inhibă exprimarea IL-1, -2, -3, -6; TNF alfa şi IFN gama; IL-1 a fost numită „pirogenul endogen" şi este responsabilă de febra din Rj acut (de aceea aceasta se remite la doze mari de steroizi).

b. efecte IS nespecifice:

- limfopenie - pentru că redistribuie limfocitele din compartimentul vascular înapoi în ţesuturile limfoide;
- inhibă migrarea monocitelor la locul inflamaţiei;
- blochează sinteza, eliberarea şi acţiunea unor chemoreactanţi, agenţi care cresc permeabilitatea membranară şi a unor agenţi vasodilatatori;
- numărul de limfocite poate creşte de câteva ori în timpul terapiei puls.

2. Mod de administrare:

- în două prize sau una (mai ales dimineaţa);
- administrarea este pe termen lung - unele protocoale terapeutice sistează terapia cortizonică după 1 an de la TR dacă nu a fost nici un episod de rejet;
- sunt diferite scheme de administrare:
  - i.v. sau oral în puls-terapie = 3-5 zile, din ziua 0 postoperator;
  - ciclu steroidic cu scăderea treptată a dozelor;
  - tratament de întreţinere zilnic.

3. Reacţii adverse:

- generale - aspect cushingoid, obezitate, întârzierea creşterii la copii;
- dermatologice - fragilitatea pielii, acnee, întârzierea vindecării plăgilor;
- gastrointestinale - ulcere;
- pancreatice - pancreatită acută, diabet cortizonic;
- cardiovasculare - HTA;
- psihice;
- osteoarticulare - necroza aseptică, osteoporoza.

D. SERUL POLICLONAL ANTILIMFOCITAR

Serul antilimfocatar se obţine prin purificare din serul unor animale (iepuri, cai sau capre) imunizate cu limfocite, timocite sau limfoblaşti umani de cultură.

1. Mod de acţiune:

- Ac heterologi sunt împotriva Ag de suprafaţa ale celulelor folosite pentru imunizare; se produce activarea C cu liza celulelor purtătoare a respectivelor Ag cu depleţia limfocitelor periferice.

2. Mod de administrare:

- profilactic - în scheme IS triple sau cvadruple sau în terapia secvenţială;
- în tratamentul Rj acut în doză de 10-15mg/kg/zi i.v. 7-10 zile.

3. Monitorizare:

- determinarea numărului de limfocite T CD3+ în sângele periferic - reducerea lor sub 10% din valoarea anterioară arată eficienţa terapiei;
- dezavantaj - variabilitate mare în eficienţă şi toxicitate între loturi.

4. Reacţii adverse:

- reacţii datorate pirogenilor eliberaţi prin liza limfocitelor şi datorate eliberării simultane de citokine;
- trombocitopenie - datorită Ac antiplachetari din preparat.

E. ANTICORPII MONOCLONALI

Anticorpii monoclonali au o mare selectivitate şi uniformitate. Modul de obţinere este foarte laborios şi costisitor. În prezent, un preparat frecvent folosit este OKT3 (anti-CD3).

1. Mod de acţiune:

- modulare antigenică - se datorează interacţiunii serului cu celula purtătoare a determinantului Ag respectiv cu blocarea acţiunilor specifice ale acesteia dependente de respectivul determinant antigenic.

2. Mod de administrare:

OKT3 se administrează profilactic sau în tratamentul Rj acut în doză de 5mg/kg/zi i.v. 10-14 zile.

3. Monitorizare:

- determinarea limfocitelor CD3+ din sângele periferic, reapariţia lor semnalând necesitatea de a creşte doza.
- se determină şi Ac specifici, a căror apariţie face imposibilă readministrarea preparatului în cazul unui alt rejet.

4. Reacţii adverse:

Ser policlonal	Anticorpi monoclonali
● Efecte imediate	● Efecte imediate
febră, frisoane	febră frisoane
eritem pruriginos	dispnee, bronhospasm
tromboflebită locală	durere toracică
anafilaxie	tahicardie, HTA, hipoTA
hemoliză	tremor
diaree, vărsături	diaree, vărsături
boala serului	meningită aseptică, convulsii
	EPA letal
● Efecte pe termen mediu/lung	● Efecte pe termen mediu/lung
infecţii virale	infecţii virale
infecţii oportuniste	infecţii oportuniste
trombocitopenie	neoplazii
Ac specifici	Ac specifici

F. PROTOCOALE IMUNOSUPRESIVE - PRINCIPII

● riscul de Rj acut este cel mai mare în prima săptămână şi în prima lună postTR şi scade apoi; în această perioadă IS trebuie să fie la cel mai înalt nivel, apoi scade la valorile terapiei de întreţinere;

● terapie mai intensă la cei cu rejeturi multiple sau cu titru crescut de Ac;

● reacţiile adverse ale IS (neoplasmele, infecţiile) reflectă mai degrabă cantitatea totală de IS decât doza unui singur medicament; cantitatea totală de IS trebuie reconsiderată atunci când se tratează Rj refrectar;

● reducerea funcţionalităţii grefei complică perioada precoce postTR;

● corticosteroizii sunt adjuvanţi în protocoalele IS;

● Rj cronic nu răspunde la creşterea dozelor de IS;

● pacienţii cu disfuncţionalitate a grefei cu mai mult de 2-3 Rj tratate este mai bine să fie trecuţi în program de dializă şi pe lista de aşteptare pentru un alt TR (mai bine se acceptă ideea de pierdere a grefei decât creşterea dozelor de IS);

● grefele renale au memorie multa! IS este necesară pentru viaţa funcţională a grefei chiar dacă aceasta înseamnă > 20 ani. Discontinuitatea IS (chiar la mai mulţi ani postTR) poate duce la Rj acut sau cronic accelerat.

G. MEDICAMENTE IS NOI

1. Tacrolimus (FK506, Prograf))

Ingredientul activ din Prograf a fost izolat pentru prima dată în Japonia în 1984. Este un antibiotic macrolid derivat din Streptomyces tsukubaensis.

● **Mecanism de acţiune** - asemănător CSA - se leagă de o imunofilină (FK-binding protein), complexul format inhibând activarea calcineurinei, rezultatul fiind inhibarea transcripţiei genei IL2.

- inhibă producţia IL-3, -4, IFN gama de către limfocitele T activate;
- nu afectează limfocitele Ts;
- efect mai pronunţat asupra limfocitelor B cu reducerea producţiei de Ac;
- inhibă eliberarea de mediatori ai inflamaţiei din mastocite şi bazofile.

● **Mod de administrare:**

- i.v. sau p.o.;
- metabolizare hepatică;
- se foloseşte în locul CSA (în aceleaşi protocoale terapeutice) în doză de 0,075-0,1 mg/kg/zi i.v., apoi 0,15-0,1 mg/kg/zi p.o., schema terapeutică depinzând de protocolul fiecărui centru de transplant;
- se foloseşte în terapia Rj acut refractar.

● **Monitorizare** - la fel ca la CSA, nivelul seric iniţial fiind de 15-20ng/ml.

● **Reacţii adverse** - ca CSA, cu deosebirea că nefrotoxicitatea este mai redusă, iar HTA, hiperuricemia, hipertricoza şi hipertrofia gingivală nu se produc.

2. Mycofenolat Mofetil (MMF)

- a intrat în uz în 1995 pentru prevenirea Rj acut;
- denumirea comercială este CellCept;
- componenta activă este ac. micofenolic - MMF este un ester al acestui acid şi este metabolizat în acid după administrare;
- este inhibitor reversibil al dehidrogenazei inozin-monofosfat, enzima de care depinde sinteza de novo a purinelor care catalizează formarea nucleotidelor guanozinice din inozină. Depleţia acestor nucleotide are efect antiproliferativ selectiv asupra limfocitelor --> este un antimetabolit mult mai selectiv decât AZT;

● **Acţiuni:**

- blochează proliferarea limfocitelor T şi B;

- inhibă formarea Ac;
- inhibă generarea limfocitelor Tc;
- reduce exprimarea moleculelor de adeziune pe limfocite, împiedicând legarea lor de celulele endoteliale vasculare;
- creşte durata de supravieţuire a grefelor renale la o doză de 40 mg/kg/zi;
- se pare că împiedică proliferarea musculaturii netede cu rol important în prevenirea Rj cronic (este singurul drog IS cu acest efect).

● **Mod de administrare:**
- întotdeauna este folosit ca adjuvant alături de CSA şi MP;
- doza = 1000 mg x 2/zi (unii recomandă 3 g/zi);
- sunt comprimate cu 250 mg;
- nu este necesară dozarea nivelului seric;

● **Reacţii adverse**
- diaree, esofagite, gastrite, infecţii (CMV), poate apare anemie sau/şi leucopenie.

3. Rapamicina (Sirolimus)
- antibiotic macrolid izolat din fungii Streptomyces hydroscopicus în 1975;
- structura biochimică este similară tacrolimusului;
- mod de acţiune diferit (încă în studiu).

4. 15-Deoxyspergualin (DSG)
- a fost descoperit ca antitumoral din bacillus lactosporus;
- este aprobată folosirea lui în tratarea Rj acut.

● **Mecanism de acţiune** - se pare că acţionează în stadiile tardive ale activării şi proliferării limfocitelor T şi B, prevenind formarea limfocitelor Tc Ag-specifice. Se foloseşte mai ales în protocoalele de TR ABO-incompatibil.

● **Farmacocinetică:**
- nu este absorbit oral, administrându-se i.v. lent;
- doza uzuală este 3-5 mg/kg/zi, 7-10 zile

● **Reacţii adverse:**
- hipoTA dacă se administrează rapid;
- diferite grade de mielosupresie (anemie, leucopenie, trombocitopenie);
- disconfort gastrointestinal.

5. Mizoribina
- tot antibiotic la origine;
- antagonist al sintezei purinelor;
- în asociere cu CSA şi prednison;
- nu este toxic medular şi este de elecţie pentru înlocuirea AZT în cazul reacţiilor adverse ale acesteia;
- doza uzuală este 100-150 mg/zi.

6. Sodiu brequinar
- mod de acţiune similar cu MMF;
- încă nu se foloseşte în practică;
- alterează atât sinteza metabolismului purinic cât şi pirimidinic, împiedicând astfel proliferarea limfocitelor T şi B. Din acest motiv ar fi util în cazurile ABO-incompatibile şi la pacienţii înalt sensibilizaţi.
- se pare că prelungeşte rata de supravieţuire a grefei dacă se administrează în trei prize/săptămână în doză de 12-24 mg/kg/priză terapeutică;

- efect sinergic cu al CSA;
- cea mai importantă reacţie adversă - trombocitopenia.

7. Leflunomide

- nelegat structural de nici un agent aflat în uz;
- se pare ca blochează răspunsul limfocitelor T şi B la IL2 şi alte citokine (proprietate similară Rapamicinei);
- se pare că previne apariţia Rj şi face reversibil Rj acut fără mari reacţii adverse;
- acţiune sinegică cu CSA.

H. ALTE FORME DE IMUNOSUPRESIE ÎN PRACTICĂ

● **Iradierea totală a ţesutului limfoid:**

- rezervată pacienţilor cu risc mare imunologic (retransplant, înalt sensibilizaţi, diabetici).

● **Splenectomia** - nu se practică de rutină ci în câteva situaţii:

- pacienţi cu hipersplenisn;
- pacienţi trataţi cu AZT şi constant leucopenici;
- preTR ABO-incompatibil.

● **Plasmafereza:**

A fost folosită în 3 situaţii:

- tratamentul Rj acut steroid-rezistent mediat umoral;
- pregatirea pacienţilor pentru TR ABO-incompatibil;
- reducerea titrului şi a reactivităţii Ac HLA la pacienţii dializaţi înalt sensibilizaţi. Azi se preferă imunoadsorbţia pentru îndepărtarea Ac.

● **Ciclofosfamida:**

- s-a încercat administrarea în locul AZT, în doze mici, la pacienţii cu afectare hepatică sau în rejetul cronic.

SUPRAVEGHEREA ÎN POSTTRANSPLANT

A. MONITORIZAREA POSTOPERATORIE IMEDIATĂ:

- funcţie cardiorespiratorie - TA, AV, frecvenţă respiratorie la fiecare oră în primele 24 ore;
- starea de hidratare - prin monitorizarea PVC;
- funcţia grefei - monitorizarea diurezei şi ecografie Doppler pentru aprecierea FSR;
- tuburi de dren - aspectul şi cantitatea lichidului de drenaj;
- altele - temperatura, abordul vascular pentru dializă să fie funcţional;
- paraclinic la 6 ore în primele 24 ore - Hb, electroliţii serici şi urinari; glicemie.

B. MONITORIZAREA ÎN PRIMELE ZILE POSTTRANSPLANT - se urmăresc aceeaşi parametrii dar cu o frecvenţă redusă (de 2-3ori/zi).

C. MONITORIZAREA PE TERMEN LUNG: dozarea nivelului seric CSA sau FK506; uree, creatinină, glicemie, colesterol, TGO, TGP, hemogramă, proteinurie, uroculturi, calcemie, ac.uric seric, greutate corporală.

- în prima lună - supraveghere zilnică intraspitalicească.
- în primele 3 luni - 3 examene săptămânal;
- în lunile 3-6 - un examen săptămânal;
- < 12 luni - un examen la două săptămâni;
- în primul an postTR - un examen lunar;
- în continuare - un examen la 2-3 luni.

D. IMAGISTIC:

● **Ecografia** - dimensiuni, aspect parenchim şi căi urinare, poate ghida o PBR.

● **Ecografie-Doppler** - circulaţia arterială şi venoasă a grefei; este foarte utilă pentru explorarea grefei cu nefuncţionalitate primară, în NTAc, în Rj acut, în stenoza de artera renală.

E. RADIOLOGIC:

- UIV se foloseşte rar, doar pentru localizarea unui obstacol presupus;
- pielografia anterogradă - în caz de obstrucţie;
- cistografia - pentru a diagnostica o fistulă urinară sau reflux vezicoureteral;
- angiografia grefei - atunci când eco-Doppler ridică suspiciunea de stenoză de arteră renală;
- tomografia computerizată - utilă pentru evaluarea colecţiilor perinefretice.

COMPLICAŢII POSTTRANSPLANT

1. Disfuncţia primară a grefei

Disfuncţia primară a grefei este reprezentată de întârzierea apariţiei funcţiei renale după transplant. Incidenţa cea mai crescută este în cazul TR de la cadavru (10-50%).

Cauze:

Mecanice:

- urinare - obstrucţie prin cheaguri de sânge, stenoză ureterală, fistulă urinară, limfocel;
- vasculare - tromboza arterei renale, stenoza arterei renale, defect de sutură vasculara, embolia arterei renale, tromboza venei renale.

Nonmecanice:

- hipoperfuzie renală prin şoc toxico-septic sau insuficienţă cardiacă;
- NTAc;
- rejet hiperacut;
- toxicitate medicamentoasă;
- recurenţa bolii de bază;
- infecţii - CMV, PNFA.

2. Disfuncţia precoce a grefei

Disfuncţia precoce a grefei se referă la primele 3 luni posttransplant, perioadă în care apar cele mai multe complicaţii, cu impact asupra duratei medii de supravieţuire a grefei.

Cauze:

● **Mecanice:**

- obstrucţia prin cheag - se schimbă sonda vezicală sau se practică pielostomie percutană;
- fistule urinare - datorită necrozei ureterului terminal insuficient irigat din ramuri din artera polară inferioară sau datorită Rj;
- stenoze ureterale - datorită ischemiei, infecţiei sau rejetului;
- vasculare - rare; tromboza a.renale sau v.renale impun graftectomia; stenoza a. renale se tratează prin angioplastie transluminală sau bypass;
- limfocelul - apare datorită disecţiei largi a limfaticelor din zonă; poate mima Rj acut; se tratează prin drenaj percutan şi instilare de substanţe sclerozante.

● **Nonmecanice:**

- hipovolemia - trebuie corectată cu prudenţă; dacă nu se obţine diureză există risc de hiperhidratare ce va impune dializă de urgenţă;

- NTAc - cea mai comună cauză de nefuncţionalitate primară a grefei datorându-se leziunilor ischemice produse înainte de prelevarea rinichiului sau în timpul prezervării. Incidenţă crescut în cazul TR de la cadavru; este un diagnostic de excludere (eco-Doppler şi/sau PBR). Pacienţii cu NTAc fac mai frecvent rejet acut. Disfuncţia poate dura până la 6 săptămâni (uneori chiar 3 luni), uzual fluxul urinar reapare după 2-3 săptămâni. Tratament - menţinerea echilibrului hidroeletrolitic şi dializă pentru suplinirea temporară a funcţiei grefei.

- **Imunologice** - rejetul (vezi tipurile de rejet).
- **Nefrotoxicitatea medicamentoasă:** CSA, aminoglicozidele, trimetoprimul, vancomicina, aciclovirul, AINS, amfotericina B.
- **Infecţioase:** CMV, PNFA.
- **Recurenţa bolii de bază:** disfuncţie precoce datorată recurenţei: GSFS, GNMP tip II, nefropatia IgA, purpura Henoch-Schönlein; diagnostic - histologic.

3. Complicaţii pe termen lung

a. Pierderea grefei

- în primele 6 luni se datorează - rejetului, decesului pacientului cu grefă funcţională;
- după 1 an posttransplant cauza principală este Rj cronic;
- după 5 ani posttransplant cauze frecvente - decesul pacientului cu grefă funcţională (de cauză CV, infecţioasă, neoplazică), rejetul cronic, nefrotoxicitatea CSA.

b. Cardiovasculare

- HTA
  - apare la 80% dintre pacienţii cu TR;
  - se tratează cu: blocante calciu care nu interfera nivelul seric al CSA (nifedipin, felodipina); beta-blocante; IEC (se monitorizeaza funcţia renală); diuretice (în prezenţa retenţiei hidrice); vasodilatatoare (prazosin, hidralazină, metildopa, minoxidil);
- factori de risc:
  - întârzierea funcţionării grefei;
  - rejetul acut sau cronic;
  - nefropatia indusă de CSA;
  - recurenţa bolii primare pe grefă;
  - tratamentul cu CSA, steroizi;
  - prezenţa rinichilor nativi.

c. Infecţii

- în primul an decedează 5-10% dintre pacienţi, jumătate din decese fiind datorate complicaţiilor infecţioase;
- dintre factorii favorizanţi - expunerea epidemiologică, starea de imunodepresie a pacientului;
- localizarea infecţiilor:
  - respirator - foarte frecventă: bronşita acută, sindrom de condensare pulmonară; infecţia cu Pneumocystis carinii; pneumonia cu Nocardia, cu CMV, tbc pulmonară; pneumonia cu Aspergillus fumigatus;
  - urinar - în primele 3 luni postTR sunt cauzele principale de septicemie;
  - septicemia - cu poartă de intrare urinară, plaga chirurgicală, pulmonar;
  - infecţia plăgii;
  - SNC - cu germenii: Listeria monocytogenes (meningita, meningoencefalita, abcese cerebrale), Cryptococcus neoformans; diseminarea aspergilozei, tuberculozei sau nocardiozei;

- digestiv - stomatită, esofagită, enterocolite, colita pseudomembranoasă;

● infecţiile virale ocupă un rol important datorită riscului de pierdere a grefei sau de deces - CMV, v.Epstein-Barr, varicelo-zosterian, herpex simplex. **Infecţia cu CMV** este foarte frecventă şi se poate datora prezenţei virusului în organismul donatorului sau/şi al pacientului preTR. **Clinic:** febră, leucopenie, trombocitopenie, dispnee severă, splenomegalie. **Diagnostic** - prin evidenţierea virusului în spută, urină, leucocite periferice, în rinichi (PBR) sau/şi serologic (Ac antiCMV tip IgM în infecţia recentă sau creşterea de > 4 ori a titrului IgG antiCMV). **Tratament** - ganciclovir 5 mg/kg/zi în două prize, minimum 2-3 săptămâni.

d. Neoplazii

- cutanate - carcinomul scuamos este cel mai frecvent;
- limfoame - cel mai frecvent este limfomul neHodgkinian cu celule mari;
- digestive, pulmonare, genitale, sarcom Kaposi - apar cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cu TR decât la cei fără TR.

e. Neurologice - se datorează infecţiilor SNC, reacţiilor adverse ale IS, etc.

f. Oculare - cataractă cortizonică, retinopatia diabetică progresează şi după TR.

g. Osteoarticulare - necroza aseptică datorată cortizonului, osteoporoză cortizonică, HPTH secundar.

h. Hepatice - HAV de cauză virală sau toxicitate medicamentoasă: hepatita cu virus C este cea mai frecventă; hepatita cu CMV (terapia cu ganciclovir i-a redus incidenţa); hepatita cu v.herpes simplex (foarte rară); hepatita medicamentoasă - alfametildopa, HIN, alopurinol, nitrofurantoin, CSA, AZT.

i. Hematologice

- mielodepresia - datorată AZT, CMV;
- policitemia - secreţia inadecvată de eritropoietină de către grefă.

j. Metabolice

- osoase - HPTH secundar persistent postTR, hipercalcemia, hipofosfatemia, necoza aseptică de cap femural, osteoporoza, nefrocalcinoza;
- hiperlipidemia - prin CSA;
- intoleranţa la glucide - cortizonică;
- guta - datorată CSA.

k. Gastrointestinale

- esofagita infecţioasă cu Candida, CMV;
- ulcer peptic - datorat CSA, cortizonului, HPTH secundar;
- gastrita postTR - datorată stresului (sepsis, uremie, rejet);
- tulburări de motilitate intestinală - sindrom de „furt vascular", la nivelul grefei;
- perforaţia colonică - datorată diverticulitei existente preTR, dozei de CSA;
- colita ischemică - mai ales la cei cu ATS avansată; steroizii cresc vulnerabilitatea mucoasei colonice la ischemie.

• **4. Rejetul**

Clasificarea formelor de rejet folosită în prezent este realizată de Solez (1993) pe criterii histopatologice:

- Rejet hiperacut
- Leziuni intermediare
- Rejet acut - uşor, moderat, sever
- Rejet cronic - uşor, moderat, sever.

Ca formă evolutivă rejetul poate fi: hiperacut, acut accelerat, acut, cronic.

● **Rejetul hiperacut**

- distrucţia rapidă şi ireversibilă a grefei (în minute-ore postanastomoză) cu cianozarea grefei şi chiar ruptura ei;

- **mecanismul** este **umoral** - preexistenţa Ac preformaţi (multipare, rejet în antecedente, transfuzii sanguine repetate preTR) care se leagă de endoteliul vascular cu distrugerea acestuia prin activarea C şi intervenţia limfocitelor, monocitelor şi neutrofilelor;

- nu există tratament specific - graftectomie.

● **Rejetul acut accelerat**

- apare în 1-4 zile postoperator;

- **mecanism** probabil - existenţa în organismul gazdă a unor limfocite T şi B presensibilizate la Ag donatorului care sunt capabile să dezvolte rapid un răspuns combinat: umoral şi celular antigrefă;

- frecvent este ireversibil şi impune graftectomia.

● **Rejetul acut**

- apare în primele 3 luni postTR cu scăderea incidenţei ulterior;

- **mecanism** - răspunsul imun celular şi umoral al organismului gazdă faţă de grefă; rejetul predominant celular are o evoluţie mai bună decât cel umoral;

- **diagnostic** prin - ecografie - creşterea dimensiunilor grefei; Doppler - reducerea FSR (dar aceasta poate apare şi în toxicitatea CSA, NTAc, PNFA); certitudine - bioptic: infiltrat interstiţial difuz sau focal cu limfocite, monocite, macrofage; limfocitele sunt predominant CD8+; obstrucţii vasculare prin agregate trombocitare, edem şi infiltrat perivascular cu mononucleare; proliferare intimală, vacuolizare subendotelială +/- necroză fibrinoidă;

- gradul I - infiltrat celular interstiţial;

- gradul II - afectare tubulară importantă + modificări intimale arteriolare;

- gradul III - infiltrat celular difuz, afectare vasculară severă până la necroză fibrinoidă

● **diagnostic diferenţial** cu:

- NTAc - infiltrat celular sărac, leziuni tubulare severe cu necroză şi regenerare tubulară;

- toxicitatea CSA - patognomonic: microtromboze glomerulare şi arteriolare, vacuolizări în celulele proximale tubulare şi necroza tubulară, leziuni microangiopatice, fibroză interstiţială difuză sau în benzi;

- PNFA - infiltrat PMN şi microabsece intrarenale.

- tratament - medicamentos, conform protocolului terapeutic al fiecărui centru de transplant.

● **Rejetul cronic**

- pierderea lentă, progresivă şi ireversibilă a funcţiei renale la > 6 luni postTR;

- nu este obligatorie prezenţa Rj acut în antecedente;

- s-ar presupune IS suboptimală;

- infecţia CMV şi toxicitatea CSA - factori predispozanţi;

- histologic - lobularizarea mezangiului, reducerea volumului glomerular prin ischemie, ingroşarea MBG, chiar G sclerohialini; obstrucţie vasculară importantă prin proliferare intimală, necroza mediei cu depunere de fibrină, atrofia mediei; atrofii tubulare cu dispariţia lumenului, fibroză interstiţială;

- diagnostic diferenţial - rejetul acut, infecţia cronică a parenchimului renal, modificări induse de HTA, toxicitatea CSA, recurenţa bolii primare.

- tratament - îndoielnic.

Bibliografie

1. Alpert M, Hunting J, Twardowski Z, Khanna R, Nolph K: CAPD and the heart.Peritoneal dialysis International, 15 (1991), pag. 6-11

2. Andres A, Praga M, Bello I: Hematuria due to hypercalciuria and hiperuricosuria in adult patients, Kidney Int 36, 1989

3. Arant BS: "Vesicoureteric reflux and renal injury", American Journal of Kidney Diseases, nr. 17 (1991), pag. 491-511

4. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kauder A, Tillawi S, Wamser P, Mayer G: "Parameters associated with chronic renal transplant failure", in Proteinuria and Progressive Renal Disease, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.12 (1997), supplement 2, pag. 82-85

5. Brenner BM, Rector FC Jr: The Kidney, WB Saubders, Philadelphia, 1996

6. Cantarovich F, Rangoonwala B, Verho M: Progress in Acute Reanal Failure, Hoechst Marion Roussel, 1998

7. Ciocâlteu A.: Insuficienta renala cronica, editura ICTCM, Bucuresti, 1994

8. Ciocâlteu A: Nefrologie, editura Infomedica, Bucuresti, 1997

9. Ciocâlteu A: Nefrologie clinica pentru examenul de licenta si rezidentiat, editura Infomedica, Bucuresti 1998

10. Ciocâlteu A, Radulescu D, Andronescu D, Manescu M, David C, Ciortea D, Teodorescu Gh: "Osteodistrofia renala", Revista de Ortopedie si Traumatologie, vol.5, nr.1-2/1995

11. Ciocâlteu A, Manescu M, Radulescu D: "Eritropoietina - terapia ideala a anemiei din insuficienta renala cronica", Infomedica, nr. 6(18)/1995

12. Ciocâlteu A, David C, Radulescu D: "Noutati în tratamentul cu eritropoietina", Infomedica nr. 3/1997

13. Ciocâlteu A, Vlad C, Radulescu D: "Amiloidoza renala", Nefrologia, vol. 2, nr. 5, mai 1997

14. Ciocâlteu A, David C, Radulescu D: "Corticoterapia în bolile renale", Revista Medicala Nationala, vol.1, nr. 6, noiembrie 1997

15. Ciocâlteu A, Radulescu D: "Terapia starilor edematoase", Infomedica, nr. 2/1998

16. Ciocâlteu A, Radulescu D: " Infectiile urinare - actualitati", Infomedica, nr. 5(51)/1998

17. Ciocâlteu A, Radulescu D: " HTA si bolile renale" , Revista Medicala Nationala, vol.II, nr. 5/1998

18. Ciocâlteu A, Radulescu D: "Hemodializa - criterii de calitate", Infomedica, nr. 6(52)/1998

19. Ciocâlteu A, Radulescu D: "Refluxul vezicoureteral. Nefropatia de reflux", Revista Medicala Nationala, vol.II, nr. 6/ 1998

20. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, second edition, Oxford University Press, 1998

21. Edelman CM: Pediatric Kidney Disease, ed2, Little, Brown and Company, Boston, 1992

22. Erley CM: "Does hydration prevent rediocontrast - induced ARF?", Nephrology Dialysis Transplantation, vol.14, nr 5, 1999

23. Flannagan MF, Hochstetter LA, Langhold D, Lim V: CAPD catheter infections; diagnosis and treatment. Peritoneal Dialysis International, 14 (1994), pag. 248-254

24. *Fogazzi GB, Moriggi M, Fontanella U: Spontaneous renal arteriovenous fistula as a cause of haematuria, Nephrology Dialysis Transplantation, vol2, nr. 2, February 1997, 357-361*

25. *Fogazzi GB, Leong SO, Cameron JS: Don't forget sickled cells in the urine when investigating a patient with hematuria, Nephrology Dialysis Transplantation, vol 11, nr. 4, April, 1996*

26. *Gillenwater JY, Grayhock JT, Howards SS, Duckett JW: Adult and Pediatric Urology, third edition, Mosby Year Book, 1996*

27. *Hannedouche T: "Diagnostic des hematuries" în NephroHUS Online, 10 janvier 2000*

28. *Haraldsson B, Broms E, Johansson AC: How to evaluate and optimize peritoneal dialysis treatment, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13 (1998), supplement 6, pag. 112-117*

29. *Harty J, Gokal R: Nutritional status in peritoneal dialysis. Journal of Renal Nutrition, 5 (1995a), pag. 2-10*

30. *Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM: Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed 4, 1995*

31. *Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby Year Book, 1995*

32. *Keane WF: CAPD peritonitis treatment recomandations 1993 update. Peritoneal Dialysis International, 13 (1993), pag. 247-256*

33. *Klahr S: "Prevention of progression of nephropathy", in Proteinuria and Progressive Renal Disease, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.12 (1997), supplement 2, pag. 63-67*

34. *Lehnert T, Keller E: "Atrial natriuretic peptide gene delivery attenuates gentamicin - induced nephrotoxicity", Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13, nr. 2 (1998)*

35. *Massry S, Glassock R: Textbook of nephrology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995*

36. *Meyrier A et al: "Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis", Kidney International, nr. 35, pag. 696-703*

37. *Mitch WE, Klahr S: Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993*

38. *Murakami H, Yahama K: "Effect of hemodialysis after contrast media administration in patients with ARF", Nephrology Dialysis Transplantation, vol.14, nr.6, 1999*

39. *Ronco C, Brendolan A, La Greca G: The peritoneal dialysis system, Nephrology Dialysis Transplantation, vol.13 (1998), supplement 6, pag. 94-100*

40. *Romosan I: Rinichiul - ghid de diagnostic si terapeutic, Editura Medicala, Bucuresti, 1999*

41. *Saki M., Massry W. Therapy of Renal Diseases, Kluwer Academic Publishers, 1997*

42. *Schrier RW: Manual of Nephrology, fourth edition, Little, Brown and Company, 1995*

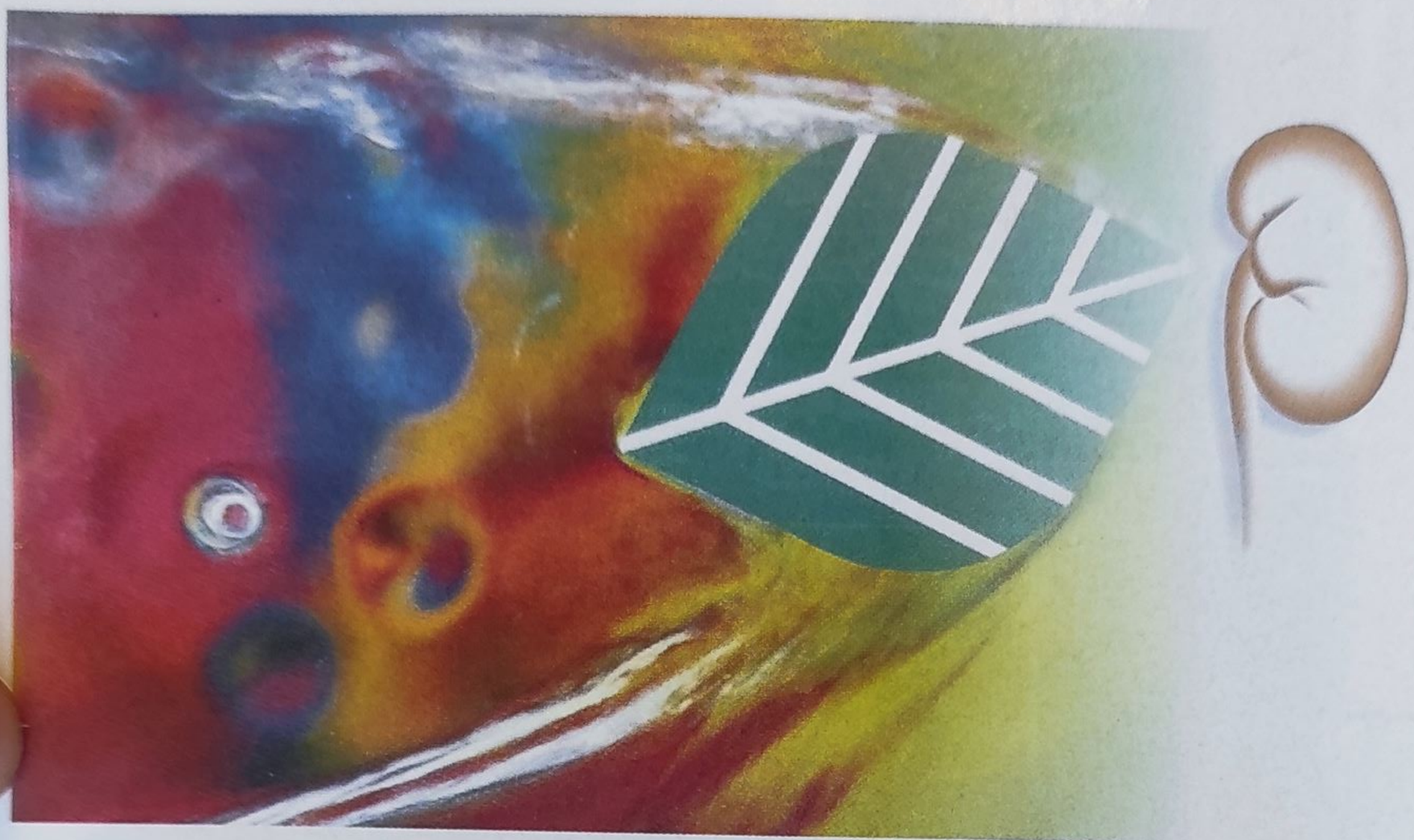
43. *Sutton JM: Evaluation of hematuria in adults. JAMA 263, 1994*

44. *Walker RD: "Vesicoureteral reflux update: effect of prospective studies on current management", Urology, nr. 43 (1994), pag. 279-283*

43 1500

ÎN TRATAMENTUL ANTICOAGULANT DIN HEMODIALIZĂ

FRAGMIN este la fel de eficient comparativ cu heparina nefracţionată, dar asigură beneficiile unei administrări simple şi reduce nivelul lipidelor la pacienţii dializaţi



Experiența clinică internațională arată că FRAGMIN este cea mai bine documentată heparină cu greutate moleculară mică în ceea ce priveşte tratamentul anticoagulant din hemodializă

- O singură doză de FRAGMIN previne apariția coagulării la pacienții supuşi unei proceduri de dializă cu durata de 4 ore[1,2].
- FRAGMIN, administrat în doză unică este cel puțin la fel de eficient ca heparina nefracționată în perfuzie pentru anticoagularea din hemodializă şi este mai uşor de administrat[3].
- Studii clinice cu durata de 1-4 ani au demonstrat că FRAGMIN reduce nivelul lipidelor la pacienții dializați, contribuind la reducerea factorilor de risc cardiovascular[4,5].
- FRAGMIN, administrat în doze mici, este din punct de vedere al raportului cost-eficiență, mai avantajos decât heparina nefracționată[6].
- Administrarea FRAGMIN s-a asociat cu o incidență scăzută a complicațiilor hemoragice, o scădere semnificativă a timpului de compresie venoasă şi efecte mai reduse asupra activității plachetare comparativ cu heparina nefracționată[7,8,9,10]

Referinte: 1.Ljungberg B, Blomback I, Johnsson H, et al. A single dose of a low molecular weight heparin for anticoagulation during haemodialysis. *Clin Nephrol.* 1987;27:31-35.2.Sagedahl S, Hartmann A, Sundstrom K, et al. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialisys. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1943-1947.3. Kerr PG, Mattingly S, Lo A, et al. The adequacy of Fragmin as a single bolus dose with reused dialyzers. *Artif Organs.* 1994;18(6):416-419.4.Schmitt Y, Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8:438-442.5.Deuber HJ, Schultz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int.* 1991;40:496-500. 6.Hay NM, Caterson RJ. Low molecular weight heparin use in haemodialysis: a comparison with standard heparin and a cost-analysis. Letter. *Aust NZ J Med.*1994;24:222.7.Schrader J, Kandt M, Zurcher C, et al. Comparison of unfractioned heparin and low molecular weight heparin during long-term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. *Haemostasis.* 1986;16(suppl 2):49-58. 8.Anastassiades E, Ireland H, Flynn A, et al. A low-molecular-weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in repeated use for haemodialysis: prevention of clotting and prolongation of the venous compression time in comparison with commercial unfractioned heparin. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;6:135-140.9.Suzuki T, Ota K, Naganuma S, et al. Clinical application of Fragmin (FR-860) in haemodialysis: multicenter cooperative study in Japan. *Semin Thromb Hemost.*1990;16:46-54.10.Borm JJJ, Krediet R, Sturk A, et al. Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic haemodialysis patients: a randomized cross-over study. *Haemostasis.* 1986;16(suppl 2):59-68.

Fragmin®
dalteparină sodică

Eficiența antitrombotică obținută simplu

Pharmacia & Upjohn
Str.Luterană 2-4, sc.D2, ap.1-2, Bucureşti
Telefon:311.33.35; Fax:312.06.80.

Sistemul Baxter Twin Bag

Cel mai folosit sistem CAPD din lume, oferă siguranță deplină în dializa peritoneală

Siguranţa recunoscută a sistemului Baxter *Twin Bag* se bazează pe:

- modul original de construcţie a setului de transfer, cu robinet de închidere/deschidere inclus;
- adaptorul din titanium al cateterului peritoneal;
- sistemul specific de închidere şi dezinfecţie al setului de transfer Mini Cap.

Componentele sistemului DPCA Baxter *Twin Bag* sunt proiectate special pentru:

- scădere la minimum a riscului de contaminare externă în timpul schimbului soluţiei de dializă;
- creşterea la maximum a siguranţei schimburilor soluţiei de dializă prin spălare eficientă înaintea introducerii soluţiei în cavitatea peritoneală;
- inactivarea microorganismelor prezente la nivelul conectorului, în situaţia unei eventuale contaminări.

Setul de transfer asigură eliminarea 100% a Stafilococului epidermidis, prin tehnica de spălare inversă a conectorului.

Adaptorul interpus între cateterul peritoneal şi setul de transfer este fabricat din titanium, material cu o duritate dublă şi o greutate doar de jumătate din cea a oţelului. Prezintă rezistenţă deosebită la coroziune şi nu este deteriorat de substanţele dezinfectante.

Capacul de siguranţă al setului de transfer (Mini Cap) este prevăzut cu o cantitate suficientă de dezinfectant Povidone iodine pentru a înlătura eficient eventuala contaminare bacteriană din timpul efectuării schimbului soluţiei de dializă; asigură sterilitatea conectorului până la schimbul următor.

SOF MEDICA S.R.L.
Baxter Authorized Distributor
Str. N. Titulescu Nr. 1, Bl. A7, Sc. 4, Et. 7, Ap. 114, Sector 1, Bucureşti
Tel: 223.41.10, 223.41.11, Fax: 223.40.50
email: sofmedica@penet.ro